CONSTANTIN ARION

VALERIU POPESCU

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN PEDIATRIE

COMELE LA COPIL

VOL. II

EDITURA MEDICALĂ

Dr. CONSTANTIN ARION Prof. dr. VALERIU POPESCU

COMELE LA COPIL

Vol. II

SERIA DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN PEDIATRIE

EDITURA MEDICALĂ, BUCUREȘTI, 1985

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT INTRODUCTIV

In continuarea prezentării comelor întîlnite în practica pediatrică, volumul al 2-lea este consacrat în principal stărilor comatoase prin suferință multifocală și/sau difuză a S N C (așa-numitele „come metabolice și toxice") și „comelor" psihogene (funcționale, psihiatrice). Extinderea mai mare pe care o dăm discutării acestor varietăți etiologice este legată de rațiuni de ordin practic: într-un studiu recent efectuat în Clinica noastră pe un număr considerabil de cazuri, comele prin suferință difuză și/sau multifocală a SNC au fost întîlnite într-un procentaj de 78%, cele psihogene în 10% din cazuri, iar comele prin leziuni neurologice localizate supra- sau infratentorial au reprezentat doar 2% din cazuri. Firește, dacă această statistică ar fi fost întocmită într-o unitate de neurochirurgie infantilă sau de neurologie pediatrică, procentajul comelor neurologice ar fi fost superior; dar — cum intenția colecției „Diagnostic și tratament în Pediatrie" este de a furniza informații utile practicianului pediatru — situația relatată de noi este obișnuit realizată în Pediatrie și aceasta ne-a determinat să acordăm atenție sporită acestor capitole.

În plus, am insistat în mod deosebit asupra unor cauze de suferință cerebrală și/sau multifocală specifice perioadei de vîrstă a copilăriei și anume: hipoglicemiile nou-născutului, sugarului și copilului, deficitele nutriționale ale unor cofactori ai metabolismului cerebral, intoxicațiile acute exogene, bolile inflamatorii și infecțioase cu afectare difuză a SNC (leptomeningitele și diversele tipuri de encefalite virale, inclusiv „encefalopatia acută toxică", sinonim: edemul cerebral acut infecțios), perturbările echilibrului acidobazic, ionic și osmolar, bolile ereditare de metabolism, starea de rău epileptic și coma postaccesuală.

Pentru a completa tabloul etiologic al stărilor comatoase la copil, au fost analizate mai succint și comele prin ischemie cerebrală difuză sau multifocală, cele secundare unor afecțiuni cu localizare primitiv extracerebrală (coma hepatică, uremică, din insuficiența respiratorie acută și cronică), comele prin suferința organelor endocrine, prin acțiunea agenților fizici (hiper și hipotermia, electrocuția) și cele întîlnite în bolile cerebrale degenerative cu interesare predominantă a substanței albe (leucodistrofii și boli demielinizante).

S-au prezentat, de asemenea, datele esențiale ale „comelor" psihogene, considerînd că importanța acestora rezidă în primul rînd în proble-

Scanned with OKEN Scanner

mele de diagnostic diferențial pe care le ridică și — apoi — că mijloacele terapeutice sînt de competența specialistului psihiatru.

În continuare, sînt discutate algoritmul diagnostic în comele prin suferință cerebrală multifocală și/sau difuză și în „coma" psihogenă, precum și terapia specifică a varietăților etiologice corespunzătoare.

Lucrarea se încheie cu abordarea problemelor de evoluție și prognostic în stările comatoase ale copilului în general și a unui aspect modern de studiu — consecință a dezvoltării tehnicilor de terapie intensivă și a programelor de transplanturi de organe — diagnosticul morții cerebrale și a erorilor de diagnostic posibile.

Ne place să sperăm că am reușit astfel să trecem în revistă — în linii generale cel puțin — principalele aspecte practice ale stărilor comatoase la copil, exprimîndu-ne intenția sinceră de a pune la dispoziția colegilor pediatri un material faptic condensat și „filtrat" prin experiența noastră clinică.

Reafirmăm, de asemenea, intenția stabilirii unui „dialog de lucru" cu colegii noștri, extrem de util pentru ambele părți și le mulțumim anticipat pentru sugestii și eventualele păreri critice constructive.

Deosebite mulțumiri se cuvin a fi din nou adresate tov. prof. dr. I. Teodorescu Exarcu, directorul „Editurii Medicale", ca și excelentului colectiv al acestei edituri, pentru sprijinul competent și atmosfera de colaborare deschisă pe care ni le-au creat pe tot parcursul redactării acestei lucrări.

AUTORII

București, 15 iunie 1985

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

ACTH=hormon adrenocorticotrop
ADH=hormon antidiuretic
AGL=acizi graşi liberi
ATP=acid adenozin trifosforic
ATPA=anatoxină tetanică purificată adsorbită
BE=exces de baze
BPCO=bronhopneumopatia cronică obstructivă
Ca++=ion de calciu
Ca_s=calciu seric
CAT=carnitin aciltransferaza
CID=coagulare intravasculară diseminată
Cl^-=ionul de clor
Cl_s^-=concentraţia clorului seric
CO=monooxid de carbon
CO_2=dioxid de corbon
CO_3H^-=anion bicarbonic
CPC=categorii de performanţă cerebrale
CPG=categorii de performanţă globală
CPK=creatinfosfokinaza
CRF=„corticotropin releasing factor" (factorul de eliberare a hormonului corticotrop)
CSR=corticosuprarenală
DDD=diclor-difenil-dicloretan
DDT=diclor-difenil-tricloretan
DHL=degenerescenţa hepato-lenticulară
DIT=diiodotirozina
ECA=edem cerebral acut
ECG=electrocardiograma
EEG=electroencelalograma
EMG=electromiograma
F/B=fete/băieţi (raport)
FiO_2=fracţia inspirată de oxigen
FSC=fluxul sanguin cerebral
FT_4I=indexul tiroxinei libere
Gc=greutate corporală
GM=grand mal (epilepsia majoră, criza tonico-clonică primar generalizată)
GNC=glomerulonefrita cronică
GOT=transminaza glutamoxalacetică
GPT=transaminaza glutampiruvică
HCH=hexaclorciclohexan
HCN=acid cianhidric
HCO_3^-=anionul bicarbonic
HIC=hipertensiunea intracraniană
H_2S=hidrogen sulfurat
HLA=antigenul leucocitar de histocompatibilitate

Scanned with OKEN Scanner

HTSI=„human specific thyroid stimulator immunoglobuline" (imunoglobulină specifică tireostimulantă umană)
HVE=„high voltage electrophoresis" (electroforeză sub tensiune înaltă)
I_2=iodul anorganic
IK=iodură de potasiu
INT=intubația nazotraheală
IOT=intubația orotraheală
IRA=insuficiența renală acută
IRC=insuficiența renală cronică
K+=potasiul (ionul de...)
LA=leucemia acută
LATS=„long acting thyroid stimulator" (stimulator tiroidian cu acțiune de lungă durată)
LCR=lichid cefalorahidian
LDH=lactic dehidrogenază
LES=lupus eritematos sistemic
MEN=„multiple endocrine neoplasia" (neoplazii endocrine multiple)
MIT=monoiodotirozina
Na+=ion de sodiu
NaCl=clorura de sodiu
PAN=poliarterita nodoasă
$PaCO_2$=presiunea bioxidului de carbon în sîngele arterial
PaO_2=presiunea oxigenului în sîngele arterial
Pb=plumb
pH=logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen
pH_{act}=pH actual
PIC=presiune intracraniană
PKU=phenilketonuria (fenilcetonuria)
PNC=pielonefrita cronică
PTH=hormon paratiroidian (parathormon)
PTT=purpura trombotică trombocitopenică
PVC=presiune venoasă centrală
ROT=reflexe osteotendinoase
S.C.=suprafață corporală
SEC=sector/spațiu extracelular
SIADH=secreție inadecvată de hormon antidiuretic
SIC=sector/spațiu intracelular
SLI=stimularea luminoasă intermitentă
SNC=sistem nervos central
SPC=sulfura de policlorciclan
SPS=sindrom de pierdere de sare
SRE=stare de rău epileptic
STH (GH)=hormon de creștere (growth hormone)
T_3=triiodotironina
T_4=tiroxina (tetraiodotironina)
TCA=tomografia computerizată axială
TRH=„tireotrop releasing hormone" (factorul hipotalamic de eliberare a tireotropinei)
TSH=hormon tireotrop hipofizar (tireotropina)
U.I.=unități internaționale

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

Cuvînt introductiv 3

Abrevieri 5

1. COMELE PRIN SUFERINȚĂ MULTIFOCALĂ ȘI/SAU DIFUZĂ A SNC (sinonim : „Comele metabolice“) 15

Caracteristici generale 15

1.1. Coma din hipoxia cerebrală 19
1.1 1. Aspecte generale 19
1.1.2. Encefalopatia hipoxică 20
1.1.3. Tablou clinic 20

1.2. Comele prin ischemie cerebrală difuză sau multifocală 22
1.2.1. Aspecte generale 22
1.2.2. Etiopatogenie 23
1.2.2.1. Reducerea sub valori critice ale debitului cardiac . . . 23
1.2.2.2. Creșterea marcată a rezistențelor vasculare cerebrale și/sau obstrucția difuză a vaselor sanguine cerebrale . 23
1.2.3. Efecte fiziopatologice 24
1.2.4. Tablou clinic 24

1.3. Coma hipoglicemică 24
1.3.1. Date generale privind reglarea glicemiei 24
1.3.2. Particularități ale reglării glicemiei la copil 26
1.3.3. Consecințele hipoglicemiei asupra SNC 27
1.3.4. Particularitățile metabolismului glucidic și ale reglării glicemiei la nou-născut 28
1.3.5. Etiologia hipoglicemiilor nou-născutului, sugarului și copilului 30
1.3.5.1. La sugar și copil 30
1.3.5.2. În perioada neonatală 32
1.3.6. Clinica encefalopatiei hipoglicemice 35
1.3.6.1. La sugar și copilul mare 35
1.3.6.2. În perioada neonatală 38
1.3.7. Diagnosticul encefalopatiei hipoglicemice 39
1.3.7.1. În afara perioadei neonatale 39
1.3.7.2. La nou-născut 40

1.4. Stările comatoase din encefalopatiile produse prin deficit de cofactori ai metabolismului cerebral 40
1.4.1. Date generale 40
1.4.2. Deficitul de vitamină B_1 41
1.4.2.1. Metabolismul vitaminei B_1 41
1.4.2.2. Manifestările clinice ale deficitului de vitamină B_1 . . 42

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

1.4.3. Deficitul de nicotinamidă (pelagra) 42
1.4.3.1. Etiologie 42
1.4.3.2. Tablou clinic 43
1.4.3.3. Date histopatologice 43
1.4.4. Deficitul de vitamină B_{12} şi/sau folaţi 43
1.4.5. Deficitul de vitamină C (scorbutul) 43
1.4.6. Deficitul de carnitină (vitamina B , vitamina B_7) 43
1.5. Comele prin suferinţă cerebrală difuză şi/sau multifocală ca urmare a unor afecţiuni cu localizare primitivă extracerebrală 44
1.5.1. Comele hepatice 44
1.5.1.1. Etiologie 44
1.5.1.2. Patogenie şi fiziopatologie 45
1.5.1.3. Tablou clinic 47
1.5.2. Coma uremică 50
1.5.2.1. Date generale 50
1.5.2.2. Etiologia insuficienţei renale acute (IRA) şi cronice (IRC) la copil 50
1.5.2.3. Patogenia şi fiziopatologia manifestărilor neurologice în IRA şi IRC la copil 52
1.5.2.4. Tabloul clinic al encefalopatiei uremice 54
1.5.2.5. Date paraclinice 54
1.5.2.6. Diagnostic pozitiv şi diferenţial 54
1.5.2.7. Complicaţiile neurologice ale dializei şi transplantului renal 55
1.5.3. Comele din insuficienţa respiratorie acută şi cronică 57
1.5.3.1. Definiţia şi etiologia insuficienţei respiratorii 57
1.5.3.2. Fiziopatologia insuficienţelor respiratorii acute şi cronice şi patogenia stării comatoase 59
1.5.3.3. Tablou clinic 61
1.5.3.4. Date paraclinice 62
1.5.3.5. Diagnostic pozitiv 62
1.5.3.6. Diagnostic diferenţial 62
1.6. Comele prin suferinţa organelor endocrine 62
1.6.1. Comele diabetice 62
1.6.1.1. Date esenţiale privind diabetul zaharat la copil 62
1.6.1.2. Modalităţi de producere a stării comatoase în diabetul zaharat la copil 63
1.6.2. Hipopituitarismul (insuficienţa antehipofizară) 80
1.6.2.1. Mecanismele prin care pot apărea tulburări de conştienţă în hipopituitarism 80
1.6.2.2. Modificările stării de conştienţă în insuficienţa hipofizei anterioare 80
1.6.2.3. Diagnosticul de laborator al insuficienţei hipofizare 81
1.6.2.4. Etiologia hipopituitarismului 82
1.6.3. Hipotiroidismul 82
1.6.3.1. Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni la nivelul SNC 82
1.6.3.2. Mecanismele prin care insuficienţa tiroidiană poate conduce la alterarea conştienţei 83
1.6.3.3. Tabloul clinic al hipotiroidismului infantil şi juvenil 83
1.6.3.4. Explorarea de laborator a hipotiroidismului infantil şi juvenil 84
1.6.3.5. Clasificarea etiologică a cazurilor de hipotiroidism infantil şi juvenil 86
1.6.3.6. Coma mixedematoasă 87
1.6.4. Hipertiroidismul 87
1.6.4.1. Etiologia hipertiroidismului infantil şi juvenil 88
1.6.4.2. Diagnosticul de laborator al hipertiroidismului 89
1.6.4.3. Tablou clinic 89

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

1.6.4.4. Modalităţi de apariţie a stării comatoase în hipertiroidism 90
1.6.5. Insuficienţa corticosuprarenaliană (CSR) 90
1.6.5.1. Etiologia insuficienţei CSR 90
1.6.5.2. Manifestările clinice ale insuficienţei CSR 91
1.6.5.3. Diagnosticul de laborator al insuficienţei CSR . . . 92
1.6.5.4. Modalităţi de apariţie a stării comatoase în insuficienţa CSR 92
1.6.6. Hiperfuncţia corticosuprarenaliană 93
1.6.6.1. Etiologie 93
1.6.6.2. Semnele clinice şi biologice de hipercorticism . . . 94
1.6.6.3. Anomaliile stării de conştienţă în hiperfuncţia CSR . 95
1.6.7. Hipoparatiroidismul 95
1.6.8. Hiperaldosteronismul primar 95
1.6.9. Pseudohipoaldosteronismul 95
1.7. Comele din intoxicaţiile acute exogene („comele toxice exogene“) . 96
1.7.1. Date epidemiologice sumare privind intoxicaţiile acute la copil 96
1.7.2. Date generale asupra comelor din intoxicaţiile acute exogene la copil 96
1.7.2.1. Sindroamele neuropsihice din intoxicaţiile acute exogene 96
1.7.2.2. Caracteristicile generale ale comelor toxice exogene . . 97
1.7.2.3. Etiopatogenia comelor toxice exogene 97
1.7.2.4. Tipuri clinice de come toxice exogene 98
1.7.2.5. Diagnosticul etiologic al comelor toxice 98
1.7.3. Principalele tipuri de come toxice exogene la copil . . . 99
1.7.3.1. Intoxicaţia cu medicamente sedative şi psihotrope . . 99
1.7.3.2. Coma alcoolică (intoxicaţia cu alcool etilic) 102
1.7.3.3. Comele prin substanţe toxice care realizează acidoză metabolică 103
1.7.3.4. Coma din intoxicaţia salicilică 104
1.7.3.5. Coma din intoxicaţiile cu insecticide organofosforate şi organoclorurate 105
1.7.3.6. Coma din intoxicaţia cu insecticide vegetale 108
1.7.3.7. Coma din intoxicaţia oxicarbonată 109
1.8. Comele din bolile inflamatorii şi infecţioase difuze ale SNC la copil . 110
1.8.1. Comele în cadrul leptomeningitelor acute 110
1.8.1.1. Mecanismele de producere ale stării comatoase în infecţiile acute leptomeningiene 110
1.8.1.2. Tabloul clinic al stărilor comatoase din infecţiile leptomeningiene acute 111
1.8.2. Comele din encefalitele acute 113
1.8.2.1. Mecanismele de producere a comei în infecţiile virale ale SNC 113
1.8.2.2. Tabloul clinic al stărilor comatoase în infecţiile virale ale SNC 113
1.9. Comele în cadrul perturbărilor echilibrului acidobazic, ionic şi osmolar („comele diselectrolitice“) 122
1.9.1. Comele din perturbările echilibrului acidobazic 122
1.9.1.1. Acidoza respiratorie 123
1.9.1.2. Acidoza metabolică 124
1.9.1.3. Alcaloza respiratorie 126
1.9.1.4. Alcaloza metabolică 128
1.9.2. Stările comatoase din perturbările echilibrului ionic şi osmolar 128
1.9.2.1. Comele din tulburările de osmolaritate ale lichidului extracelular 128
1.9.2.2. Tulburările echilibrului K^+ 132
1.9.2.3. Tulburările echilibrului Ca^{++} 132
1.9.2.4. Tulburările echilibrului Mg^{++} 135
1.10. Comele în cadrul bolilor ereditare de metabolism 135
1.10.1. Mecanismele prin care bolile ereditare de metabolism pot determina anomalii ale conştienţei 135
1.10.1.1. Bazele fiziologice 135
1.10.1.2. Mecanismele alterării stării de conştienţă 137

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

1.10.2. Abordarea clinică a anomaliilor conștienței în cadrul bolilor ereditare de metabolism
1.10.2.1. Bolile care produc simptome acute în perioada neonatală sau de sugar mic 140
1.10.2.2. Bolile care produc manifestări acute, inclusiv neurologice, în afara perioadei neonatale 140
1.11. Comele prin acțiunea agenților fizici 143
1.11.1. Coma prin expunere la frig 144
1.11.1.1. Mecanismul de producere a tulburării de conștiență 144
1.11.1.2. Tablou clinic 144
1.11.1.3. Date de laborator 144
1.11.2. Coma din șocul caloric 144
1.11.2.1. Mecanismul tulburării de conștiență 145
1.11.2.2. Tablou clinic 145
1.11.2.3. Date de laborator 146
1.11.3. Comele prin electrocuție 146
1.11.3.1. Mecanismele producerii stării comatoase 147
1.11.3.2. Tablou clinic 147
1.11.3.3. Date paraclinice 147
1.12. Comele din neoplasmele cu localizare primitivă extracerebrală 147
1.13. Comele din bolile cerebrale degenerative cu interesare predominantă a substanței albe (leucodistrofii și boli demielinizante) 148
1.13.1. Adrenoleucodistrofia 148
1.13.1.1. Anatomie patologică 149
1.13.1.2. Etiopatogenie 149
1.13.1.3. Tablou clinic 149
1.13.1.4. Date paraclinice 149
1.13.2. Boala Shilder 149
1.13.2.1. Anatomie patologică 150
1.13.2.2. Etiopatogenie 150
1.13.2.3. Tablou clinic 150
1.13.2.4. Tablou paraclinic 150
1.13.3. Leucoencefalopatia progresivă multifocală 150
1.13.3.1. Etiologie 150
1.13.3.2. Anatomie patologică 151
1.13.3.3. Tablou clinic 151
1.13.3.4. Date paraclinice 151
1.13.4. Encefalomielita diseminată acută 152
1.13.4.1. Anatomie patologică 152
1.13.4.2. Etiologie și patogenie 152
1.13.4.3. Tablou clinic 152
1.13.4.4. Date paraclinice 152
1.13.5. Leucoencefalopatia acută hemoragică 152
1.13.5.1. Anatomie patologică 152
1.13.5.2. Etiopatogenie 153
1.13.5.3. Tablou clinic 153
1.13.5.4. Date paraclinice 153
1.14. Anomaliile conștienței în cadrul epilepsiei (sinonim „come epileptice“) 153
1.14.1. Fiziopatologia descărcării neuronale epileptice și interrelația cu mecanismele stării de conștiență 154
1.14.1.1. Coma postaccesuală (sinonim anterior utilizat: „paralizia postconvulsivă a funcțiilor cerebrale“) 155
1.14.1.2. Stările de rău epileptic (SRE) 156
1.14.2. Stările de rău epileptic 156
1.14.2.1. Definiție 156
1.14.2.2. Etiologie 157
1.14.2.3. Clasificare 157
1.14.2.4. Starea de rău epileptic generalizat tonico-clonic (starea de rău grand mal) 158
1.14.2.5. Starea de rău epileptic generalizat neconvulsiv („starea de absență“) 160

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

1.14.2.6. Starea de rău epileptic unilateral 160
1.14.2.7. Starea de rău epileptic parțial (focal) 161
1.14.2.8. Stările de rău convulsiv la nou-născut 162
1.14.3. Coma postaccesuală (sinonim : comă postictală) 163
1.14.3.1. Tablou clinic 163
1.14.3.2. EEG 165
1.14.4. Confuziile epileptice 166

2. „COMA" PSIHOGENĂ 167

2.1. Cauzele „comelor" psihogene în practica pediatrică 167
2.2. Tabloul clinic al „comei" psihogene din reacțiile de conversie . . . 169
2.3. Tabloul clinic al stuporului catatonic 170

3. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A COMELOR PRIN SUFERINȚĂ CEREBRALĂ MULTIFOCALĂ ȘI/SAU DIFUZĂ ȘI A COMEI PSIHOGENE . 172

3.1. Măsurile de resuscitare inițială a bolnavului 172
3.2. Excluderea posibilității ca starea comatoasă să fie produsă prin leziuni expansive supratentoriale care deplasează și comprimă diencefalul sau trunchiul cerebral sau prin leziuni distructive sau expansive cu localizare infratentorială care interesează sau comprimă formația reticulată a trunchiului cerebral 172
3.3. Diferențierea comelor „funcționale" („psihiatrice") de comele prin afectare difuză sau multifocală cerebrală 175
3.4. Diagnosticul etiologic în comele prin suferință cerebrală difuză și/sau multifocală 175
3.4.1. Abordarea diagnostică inițială 176
3.4.1.1. Obținerea unor date anamnestice utile diagnosticului etiologic 176
3.4.1.2. Examen clinic general rapid 176
3.4.1.3. Examenul neurologic 176
3.4.1.4. Monitorizarea semnelor vitale 178
3.4.1.5. Resuscitarea inițială 178
3.4.1.6. Recoltări de probe biologice și practicarea de examene paclinice specifice pentru stabilirea diagnosticului etiologic 178

4. TRATAMENTUL COMELOR PRIN DISFUNCȚIE CEREBRALĂ GLOBALĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ ȘI AL COMEI PSIHOGENE („FUNCȚIONALE", „PSIHIATRICE") 180

4.1. Măsuri generale de resuscitare 180
4.2. Tratamentul specific al unor come prin disfuncție cerebrală globală și/sau multifocală și al comei funcționale în practica pediatrică . . . 180
4.2.1. Coma din encefalopatia hipoxică 180
4.2.1.1. Măsuri specifice 180
4.2.1.2. Măsuri generale de îngrijire 181
4.2.2. Comele prin ischemie cerebrală difuză și/sau multifocală . . 182
4.2.2.1. Coma ce urmează resuscitării stopului cardiorespirator . 182
4.2.2.2. Encefalopatia în cadrul CID 185
4.2.2.3. Coma din purpura trombocitopenică trombotică . . 186
4.2.3. Comele prin deficitele de substraturi energetice cerebrale și/sau cofactori enzimatici ai metabolismului cerebral 186
4.2.3.1. Tratamentul hipoglicemiei în perioada de nou-născut . 186
4.2.3.2. Tratamentul hipoglicemiilor la copilul mare 189
4.2.3.3. Deficitele de cofactori enzimatici ai metabolismului cerebral 192
4.2.4. Comele prin disfuncții ale organelor extracerebrale neendocrine 193
4.2.4.1. Tratamentul comei hepatice 193
4.2.4.2. Tratamentul anomaliilor de conștiență în insuficiența renală acută și cronică 194

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

4.2.4.3. Tratamentul anomaliilor de conştienţă din insuficienţa respiratorie acută şi cronică 195
4.2.5. Comele din suferinţa organelor endocrine 200
4.2.5.1. Coma diabetică acido-cetozică 200
4.2.5.2. Coma hipopituitară 205
4.2.5.3. Coma hipotiroidiană 206
4.2.5.4. Coma hipertiroidiană 206
4.2.5.5. Coma din insuficienţa corticosuprarenaliană 207
4.2.5.6 Stările comatoase din hiperfuncţia corticosuprarenală . 208
4.2.5.7. Coma hipoparatiroidiană 208
4.2.5.8. Coma hiperparatiroidiană 208
4.2.6 Comele din dezechilibrele hidro-ionice, osmolare şi ale echilibrului acidobazic 209
4.2.6.1. Coma hipernatremică 209
4.2.6.2. Coma hiponatremică 209
4.2.6.3. Comele prin acidoză metabolică 212
4.2.6.4. Coma prin acidoză respiratorie 212
4.2.6.5. Coma prin alcaloză metabolică 212
4.2.6.6. Coma prin alcaloză respiratorie 213
4.2.7. Comele toxice 213
4.2.7.1. Coma din intoxicaţiile cu substanţe deprimante ale SNC 213
4.2.7.2. Coma din intoxicaţia alcoolică (alcool etilic) 215
4.2.7.3. Coma din intoxicaţia cu etilenglicol 215
4.2.7.4. Coma din intoxicaţia cu alcool metilic 215
4.2.7.5. Coma din intoxicaţia cu pesticide organoclorurate . . 216
4.2.7.6. Coma din intoxicaţia cu pesticide organofosforate . . 216
4.2.7.7. Coma din intoxicaţia oxicarbonată 217
4.2.7.8. Coma din intoxicaţia salicilică acută („salicilismul acut“) 217
4.2.8. Comele din bolile congenitale de metabolism 218
4.2.8.1. Măsurile terapeutice în bolile ereditare de metabolism care determină manifestări acute (inclusiv semne de suferinţă neurologică) în perioada neonatală 218
4.2.8.2. Atitudinea terapeutică în bolile ereditare de metabolism care produc manifestări acute (inclusiv neurologice) în afara perioadei de sugar 219
4.2.9. Comele din infecţiile şi inflamaţiile difuze ale SNC . . . 220
4.2.9.1. Coma din leptomeningitele acute bacteriene (meningitele purulente) 220
4.2.9.2. Coma din leptomeningita tuberculoasă 221
4.2.9.3. Meningitele acute virale 222
4.2.9.4. Coma din infecţiile virale care afectează SNC . . . 222
4.2.10. Comele prin acţiunea factorilor fizici 228
4.2.10.1. Coma prin hipertermie accidentală 228
4.2.10.2. Coma prin hipotermie accidentală 229
4.2.10.3. Coma prin electrocuţie 229
4.2.11. Tratamentul stării de rău epileptic (SRE) 230
4.2.11.1. Starea de rău tonico-clonic generalizat (GM) . . . 230
4.2.11.2. Stările de absenţă 231
4.2.11.3. Stările de rău unilateral 231
4.2.11.4. Stările de rău parţiale complexe 231
4.2.12. Tratamentul comei psihogene („funcţionale“, „psihiatrice“) . . 231
4.2.12.1. În cadrul psihonevrozelor (reacţie de conversie, tipul disociativ) 231
4.2.12.2. În cadrul tulburărilor personalităţii 231
4.2.12.3. În cadrul psihozelor majore 231

5. EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL ÎN STĂRILE COMATOASE LA COPIL 232

5.1. Criterii de apreciere a evoluţiei şi grade de evoluţie la bolnavii comatoşi 232
5.2. Evoluţia şi prognosticul stărilor comatoase în raport cu etiologia . . 234
5.2.1. Comele prin traumatisme cranio-cerebrale 234
5.2.1.1. Factori de prognostic în comele prin traumatisme cranio-cerebrale 234

Scanned with OKEN Scanner

Pag

5.2.2. Comele prin intoxicații cu deprimante ale SNC 235
5.2.2.1. Factori de prognostic în comele prin intoxicații cu deprimante ale SNC 235
5.2.3. Comele prin ischemie/anoxie cerebrală difuză ca urmare a stopului cardiorespirator 235
5.2.3.1. Factori de prognostic în comele prin ischemie/anoxie cerebrală difuză, ca urmare a stopului cardiorespirator . . 235
5.2.4. Comele din bolile cerebrovasculare 236
5.2.4.1. Comele din hemoragiile intracraniene 236
5.2.4.2. Comele din infarctul cerebral ischemic (trombotic) . . 236
5.2.4.3. Comele din hemoragia subarahnoidiană 237
5.2.5. Comele din infecțiile difuze ale SNC 237
5.2.6. Coma din insuficiența hepatică 237
5.2.7. Comele metabolice (inclusiv prin anomalii congenitale ale metabolismului) 238
5.3. Prognosticul în „starea vegetativă“ 240

6. MOARTEA CEREBRALĂ 241

6.1. Definiția morții cerebrale 241
6.2. Definiția stării vegetative 241
6.3. Criteriile de diagnostic ale „morții cerebrale“ 242
6.3.1. Condițiile înregistrării EEG pentru a afirma moartea cerebrală . 244
6.3.2. Diagnosticul morții cerebrale la bolnavii aflați în stare de comă profundă în intoxicațiile cu deprimante ale SNC 245
6.3.3. Erorile în diagnosticul morții cerebrale 245

Bibliografie 247

Index alfabetic 253

Scanned with OKEN Scanner

1. COMELE PRIN SUFERINȚĂ MULTIFOCALĂ ȘI/SAU DIFUZĂ A SNC (SINONIM: „COMELE METABOLICE")

CARACTERISTICI GENERALE

Modificările conștienței apar — în general — înaintea semnelor de localizare neurologică.

Semnele neurologice de localizare (de ex. disfuncția motorie, semnele de interesare a tracturilor corticospinale, modificările pupilare ș.a.) tind să fie bilaterale, demonstrînd afectarea simetrică a segmentului SNC afectat (tabelul 1).

Tabelul 1

Semnele neurologice în funcție de nivelul disfuncției SNC în comele prin suferința cerebrală multifocală sau difuză (modificat după D. L. Levin, 9)

Nivelul disfuncției SNC	Starea de conștiență	Mărimea pupilei, reflexul pupilar la lumină	Reflexele oculocefalice și oculovestibulare	Tipul respirator	Funcția motorie (postură, răspuns la stimuli nociceptivi)
TALAMUS	Somnolență, stupor	Pupile mici, reactive	Prezente (accentuate sau deprimate)	Respirație Cheyne-Stokes*	Postură normală, ușoară hipertonie
MEZENCEFAL	Comă	Mărime medie, areactive („fixe")	Absente	Hiperventilație centrală neurogenă**	Postură de decorticare***, hipertonie marcată
PUNTE	Comă	Mioză accentuată	Absente	Eupnee sau respirație apneustică****	Postură de decerebrare*****, flacciditate
BULB	Comă profundă	Mioză, pupile reactive (lent)	Prezente	Respirație atactică ******	Flacciditate

* Respirație Cheyne-Stokes : tip de respirație periodică, regulată, caracterizată prin respirație de amplitudine progresiv crescîndă-descrescîndă, intercalată cu perioade de apnee (vezi fig. 7, vol. I).

** Hiperventilație centrală neurogenă : hiperventilație cu inspir și expir forțat (vezi fig. 7, vol. I).

*** Postură de decorticare : membrele superioare flectate pe torace, membrele inferioare extinse (vezi fig. 7, vol. I).

**** Respirație apneustică : tip de respirație în care există perioade de încetare a respirației în poziție inspiratorie, obișnuit ritmică (vezi fig. 7, vol. I).

***** Postură de decerebrare : membrele superioare și membrele inferioare hiperextinse, rotație internă a membrelor superioare, hiperextensie nucală (vezi fig. 13, vol. I).

****** Respirație ataxică : tip respirator neregulat ca amplitudine și ca frecvență (vezi fig. 7, vol. I).

Scanned with OKEN Scanner

Nu toate nivelele SNC sînt afectate în mod egal și semnele de disfuncție neurologică pot fi variabile de la un examen la altul.

Reacțiile pupilare la lumină sînt, în general, prezervate chiar în formele profunde de comă metabolică (excepție făcînd coma profundă din intoxicația cu glutetimid, vezi p. 101).

În cazul unui bolnav cu stare comatoasă profundă, reacțiile pupilare la lumină pot constitui singurul criteriu clinic de diferențiere între comele metabolice și cele prin leziuni structurale neurologice. Prezența reflexului pupilar la lumină, în ciuda depresiei respiratorii, a lipsei de răspuns la stimularea vestibulară, a prezenței rigidității de decerebrare sau flaccidității extremităților sugerează o comă prin disfuncție multifocală și/sau difuză a SNC.

De asemenea, motilitatea oculară tinde să nu prezinte modificări grosiere în comele metabolice ; o deplasare laterală conjugată a globilor oculari, sau o poziție disconjugată a ochilor sugerează o comă prin leziuni structurale ale SNC.

Alte semne clinice care sugerează o comă prin disfuncție multifocală și/sau difuză a SNC — și care sînt în general, prezente în stadiile precoce, superficiale de stare comatoasă — sînt : tremorul, asterixis-ul, mioclonііle multifocale, anomaliile termoreglării, meningismul, tulburările echilibrului acidobazic, prezența unor mirosuri anormale ale respirației.*

EEG prezintă, în general, trasee de anomalii lente, difuze (trasee de suferință cerebrale globală, fig. 1).

Mecanisme patogenice în comele prin suferință cerebrală difuză sau multifocală. Mecanismele patogenice, prin care funcționarea sistemului cortico-diencefalo-mezencefalic de care depinde starea de veghe este afectată difuz sau multifocal, sînt :

Reducerea sub nivele critice a fluxului sanguin cerebral, cu perturbarea secundară a metabolismului cerebral. Această situație este întîlnită în perturbările circulatorii caracterizate prin reducerea debitului cardiac (insuficiență cardiacă gravă, stările de șoc), în afecțiunile cu reducerea fluxului sanguin cerebral** (stările sincopale, șoc) și în ischemia cerebrală difuză sau multifocală prin afecțiuni ale arterelor cerebrale (arterite, embolii multifocale, CID ș.a.).

Interferența primară cu activitățile metabolice ale neuronilor din cortexul cerebral, nucleii talamici centrali și substanța reticulară a trunchiului cerebral, ca urmare a deficitului de substrate metabolice și/sau cofactorilor enzimatici. Aceste perturbări se însoțesc și de modificări (depleție) ale neurotransmițătorilor la nivel cerebral (serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina, GABA, colina, acidul glutamic).

---

* Pierderea neritmică, asimetrică a posibilității de susținere voluntară a posturii extremităților, extremității cefalice sau trunchiului. EMG se înregistrează absențe de scurtă durată a activității musculare de care depinde tonusul postural, urmate de contracții musculare bruște, compensatorii.

** Scăderea presiunii arteriale sistemice sub 70 mmHg, reducînd FSC la jumătate, scade secundar metabolismul cerebral, afectînd straturile neuronale prin scăderea critică a aportului de oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

Asemenea mecanisme potogenice intervin în comele hipoxice*, hipoglicemice, din stările hipo- și hiperosmolare, acidoză sau alcaloză, hipo- sau hiperkaliemie, hiperamoniemie, deficitul de cofactori enzimatici ai

Fig. 1 — Comă stadiul II. Înregistrare EEG. Unde lente în banda delta, ample, difuze.

metabolismului neuronal (acid nicotinic, vitamina B_{12}, acid pantotenic, piridoxină ș.a.).

În general, metabolismul cerebral și/sau fluxul sanguin cerebral (FSC) sînt reduse în toate afecțiunile metabolice care conduc la comă.

* Aportul de O_2 sub 2 ml/100 g țesut cerebral/min. este incompatibil cu starea de conștiență normală.

Scanned with OKEN Scanner

În coma hipoglicemică însă, FSC este crescut, dar metabolismul cerebral este scăzut, ca urmare a deficitului de substrat. În deficitul de cofactori enzimatici, ca vitamina B_{12} sau tiamină, FSC este normal sau doar ușor scăzut, dar rata metabolismului cerebral este, de asemenea, scăzută.

Hipotermia sau hipertermia extremă produc stare comatoasă probabil prin efecte nespecifice asupra activității enzimelor care controlează metabolismul neuronal.

Afectarea secundară, difuză, a metabolismului cerebral. Este întîlnită în comele prin „intoxicații endogene" (acidocetoza diabetică, uremia, insuficiența hepatică), comele din infecțiile sistemice, ca și în unele boli congenitale de metabolism.

În *comele prin intoxicații endogene,* perturbările metabolice specifice acestor boli determină afectarea secundară a metabolismului cerebral, prin interferența cu mecanismele enzimatice neuronale. „Toxina" endogenă nu este încă cunoscută în toate cazurile, totuși unele aspecte sînt mai bine precizate în prezent :

- în diabetul zaharat : corpii cetonici (acidul cetoacetic și β-hidroxibutiric) în acidocetoză, acidoza lactică și hiperosmolaritatea în comele hiperosmolare ;
- în uremie, acumularea de toxine dializabile, probabil derivați fenolici ai aminoacizilor aromatici* ;
- în coma hepatică, hiperamoniemia, acidoza lactică, acumularea altor acizi organici monocarboxilici cu catentă scurtă ș.a.*

În *comele din infecțiile sistemice,* este prezumată acțiunea toxinelor bacteriene asupra metabolismului cerebral (fluxul sanguin cerebral poate fi normal, dar metabolismul cerebral este scăzut).

În *comele endocrine* (coma hipotiroidiană, coma hipohipofizară, coma din insuficiența corticosuprarenală) perturbările metabolice secundare deficitului hormonal și care realizează o suferință celulară difuză, pot — prin interesarea metabolismului cerebral — să explice producerea comei. Intervin, în mod sigur, și alți factori patogenici (scăderea fluxului sanguin cerebral prin insuficiență circulatorie, dezechilibre acidobazice și electrolitice, perturbări ale osmolarității lichidului extracelular ș.a.).

În unele *boli congenitale de metabolism* — îndeosebi acelea care interesează ciclul ureogenetic, ciclul acizilor tricarboxilici și metabolismul aminoacizilor ramificați — o serie de perturbări metabolice (hipoglicemia, acidoza lactică, hiperamoniemia ș.a.) pot interfera cu metabolismul neuronal și determina starea comatoasă.

Afectarea directă a funcțiilor neuronale specifice ale neuronilor din sistemul cortico-talamo-mezencefalic de care depinde starea normală de conștiență. Asemenea mecanisme patogenice au fost demonstrate a interveni în :

— *„intoxicația cu apă"* (stările hipoosmolare) în care s-a demonstrat alterarea excitabilității neuronale datorită hiponatremiei și schimbu-

* În ambele situații mai pot contribui la determinarea alterării stării de conștiență : scăderea fluxului sanguin cerebral (șocul hipovolemic în acidocetoza diabetică), tulburările hidroelectrolitice și acidoza metabolică.

rilor cu K^+ intracelular, care afectează încărcarea electrică a membranelor neuronale ;

— *alcaloza respiratorie și metabolică* (în bolile pulmonare cronice, hiperventilație centrală, ingestia de alcali s-a demonstrat alterarea activităților de membrană a neuronilor) ;

— *comele epileptice și postictale,* în care producerea tulburărilor de conștiență se realizează prin extinderea descărcărilor neuronale excesive, bruște, hipersincrone la structurile neuronale centrale și paralizia acestora, sau în cazul în care originea descărcării epileptice este în encefal.

Distrucția difuză a neuronilor corticali și subcorticali. Aceasta este implicată în apariția tulburărilor de conștiență în evoluția bolilor infecțioase și inflamatorii cerebrale, în bolile „primare neuronale și gliale" ca și în bolile congenitale de metabolism caracterizate prin tezaurizare neuronală (de exemplu : gangliozidoze, cerebrozidoze, sulfatidoze ș.a.).

Afectarea funcțiilor neuronilor cortico-subcorticali prin mecanisme multiple. Unele categorii etiologice acționează prin mecanisme patogenice multiple ; este cazul îndeosebi al *intoxicațiilor exogene,* care pot produce stare comatoasă prin :

- efecte supresive directe asupra neuronilor corticali centrali și diencefalici (intoxicațiile cu barbiturice, brom, difenilhidantoină, glutetimid, fenotiazină ș.a.) ;
- realizarea acidozei metabolice severe (intoxicația cu alcool metilic, paraldehidă, etilenglicol) ;
- realizarea de mari perturbări metabolice prin interesarea unor organe și sisteme vital implicate în menținerea homeostaziilor organismului : insuficiența hepatică acută (intoxicația cu fosfor ∝ metil-DOPA, toxice vegetale ș.a.), insuficiența renală acută (intoxicația cu sărurile metalelor grele, etilenglicol ș.a.).

1.1. COMA DIN HIPOXIA CEREBRALĂ

1.1.1. ASPECTE GENERALE

Creierul este dependent de procesele de glicoliză aerobă și respirație celulară pentru a-și produce necesarul de energie biologică pentru desfășurarea activităților specifice neuronale. În stare de veghe sau somn, creierul metabolizează la una din cele mai înalte rate, comparativ cu alte organe. Eficiența producerii de energie biologică este net în favoarea glicolizei aerobe (exprimată prin raportul cantităților de ATP produse prin metabolizarea aerobă/respectiv anaerobă a unui mol de glucoză, eficiența este de 18/1 în favoarea glicolizei aerobe).

Enzimele glicolizei anaerobe — în condițiile privării de oxigen a creierului — sînt capabile să-și crească activitatea numai de 6 ori ; glicoliza anaerobă nu este capabilă să asigure singură necesarul de energie al creierului uman, chiar dacă circulația, respirația și alte funcții și-ar putea crește activitatea cu 600% !

În mod normal, fluxul sanguin cerebral și aporturile de oxigen și glucoză operează interdependent pentru a putea asigura aprovizionarea creierului cu oxigen, substrate metabolice și cofactori enzimatici nece-

Scanned with OKEN Scanner

sari reacțiilor chimice producătoare de energie și proceselor de sinteză a componenților celulari, ca și pentru a putea asigura îndepărtarea „deșeurilor" metabolice. Creierul are o vulnerabilitate specială, în sensul că nu posedă rezerve de nutrienți critici, ceea ce înseamnă că la o întrerupere — chiar de scurtă durată — a fluxului sanguin cerebral sau aportului de oxigen, există riscuri pentru vitalitatea sa ca țesut.

1.1.2. ENCEFALOPATIA HIPOXICĂ

Este consecința stopului cardiorespirator.

Cauzele cele mai frecvente sînt :

- accidentele asfixice : înecul, strangularea, aspirarea de lichid de vărsături sau sînge, prezența corpilor străini în laringe, trahee ;
- intoxicația cu CO ;
- bolile care produc paralizia musculaturii respiratorii (sindromul Landry, sindromul Guillain-Barré) ;
- bolile care produc suferință cerebrală difuză severă (inclusiv stările de rău epileptic) ;
- șocul hipovolemic (inclusiv șocul hemoragic și traumatic), șocul neurogen, șocul cardiogen, șocul infecțios ;
- stopul cardiac în cursul anesteziei (rahianestezie sau anestezie de inhalație).

1.1.3. TABLOU CLINIC

În caz de hipoxie severă (stop cardiac) conștiența este pierdută în interval de cîteva secunde. Restaurarea conștienței și a celorlalte funcții cerebrale este însă completă dacă manevrele de reanimare restabilesc respirația, oxigenarea și funcția cardiacă într-un interval de maximum 3—5 minute de la instalarea stopului cardiac.

Dacă hipoxia persistă după acest interval de timp, se produc leziuni severe și ireversibile ale creierului, în special în zonele cu circulație marginală (globus pallidum, cerebel, hipocamp, lobii parieto-occipitali).

Bolnavii care demonstrează funcții intacte ale trunchiului cerebral la finele evenimentului hipoxic (reflexe ciliospinale și pupilare la lumină normale, „Doll's eye reflex" intact, răspunsuri acustico-vestibulare normale) tind să aibă prognosticul cel mai bun în ceea ce privește reluarea conștienței și prognosticul tardiv legat de funcțiile cerebrale. Invers, absența acestor reflexe și fixitatea pupilelor sînt semne de prognostic prost.

După resuscitarea șocului cardiorespirator, situațiile în care se poate afla bolnavul pot fi astfel schematizate (după R. D. Adams) :

a) *„Moartea cerebrală"* (vezi și cap. 6). După resuscitare, bolnavul prezintă comă profundă, cu hipotonie și hiporeflectivitate completă, și abolirea reflexelor de trunchi cerebral. Respirația spontană este absentă ; numai activitatea cardiacă și presiunea arterială sînt obișnuit mai mult sau mai puțin păstrate. Traseul EEG este izoelectric.

„Moartea cerebrală" este totdeauna ireversibilă*. Necroptic, aproape toate țesuturile cerebrale, cerebeloase și ale trunchiului cerebral sînt distruse.

* Anestezia, intoxicațiile cu deprimante ale SNC, hipotermia pot produce un tablou asemănător, dar deseori reversibil.

b) *Bolnav care a depășit episodul anoxic, are circulația și respirația stabilă, dar persistă starea de comă.* Globii oculari sînt ușor divergenți, imobili, dar cu pupile reactive la lumină. Bolnavul este inert — flaccid — deși membrele pot fi rigide — cu diminuarea reflexelor osteotendinoase. La cîteva minute de la reluarea funcției cardiorespiratorii poate prezenta convulsii tonicoclonice generalizate sau mioclonii localizate sau grupate.

Evoluția ulterioară este în funcție de severitatea leziunii cerebrale hipoxice :

- în caz de leziuni severe, coma persistă, se instalează spontan (sau provocată de excitații nociceptive) postura de decerebrare, semnul Babinski este prezent bilateral. Decesul se produce obișnuit în primele 24—48 ore după accidentul anoxic, prin hipertermie progresivă, comă tot mai profundă și colaps circulator ;
- în caz de leziuni mai puțin severe, dar implicînd distrugeri neuronale parțiale sau masive ale cortexului cerebral și cortexului cerebelos, structurile trunchiului cerebral rămînînd intacte, bolnavul poate supraviețui, dar în stare de „comă ireversibilă" sau „stare vegetativă" care poate dura săptămîni, luni sau ani de zile ;
- în caz de leziuni ușoare se produce ameliorarea progresivă după o perioadă de comă de durată variabilă. Se observă reluarea graduală a conștienței, persistența a diferite grade de confuzie mentală, agnozie vizuală, rigiditate piramidală sau tulburări ale motilității (mioclonii de acțiune sau intenționale, coreoatetoză).

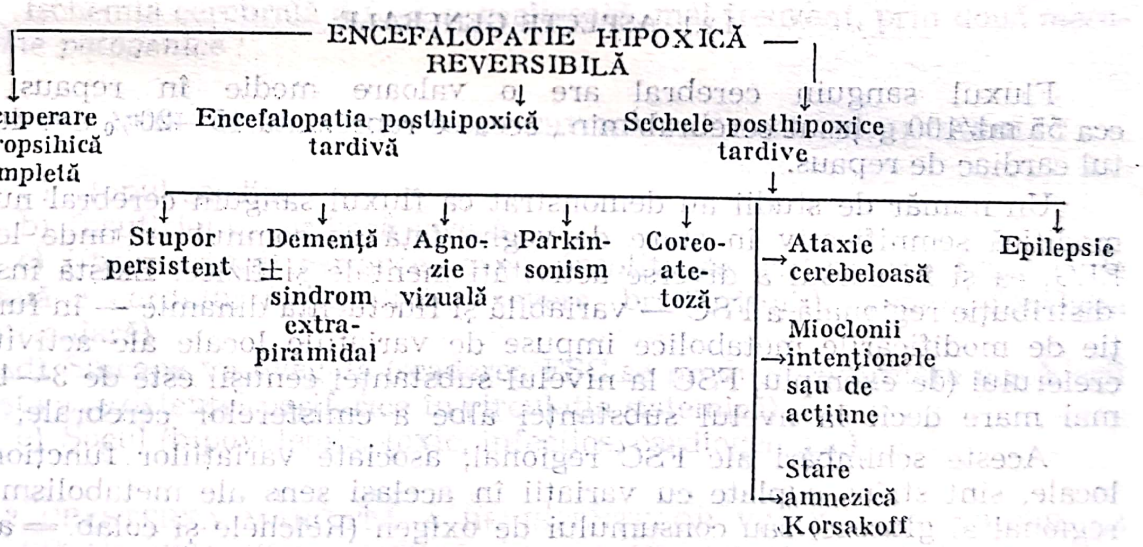


Fig. 2 — Evoluția tardivă a encefalopatiei hipoxice reversibile (după M. Victor, R. Adams, 7).

* După Victor M., Adams R. D. — Metabolic disease of the nervous system, cap. 371 în : „Harrison's Principles of Internal Medicine", ed. a 9-a, International Student Edition, Tokio, 1980, p. 1 977—1 985.

Evoluția ulterioară poate fi spre recuperare neuropsihică completă sau spre persistența de sechele neuropsihice ireversibile (fig. 2).

c) *Encefalopatia tardivă posthipoxică.* Este rară și cu patogenie incertă.

Se caracterizează prin următoarea secvență tipică de fenomene patologice :

- accident asfixic cu pierdere a conștienței ;
- reanimarea cu reluarea — aparent completă — a funcțiilor cerebrale ;
- interval de latență (variabil, 2—21 zile) ;
- reapariția semnelor neurologice : apatie, confuzie, iritabilitate, ocazional agitație sau tulburări maniacale ;
- evoluția ulterioară poate fi spre vindecare (mai rar) sau — mai frecvent — spre progresiunea sindromului neurologic, instalarea spasticității, a comei și deces după 1—2 săptămîni de comă, în unele din aceste cazuri observîndu-se anatomopatologic demielinizare cerebrală difuză.

Mecanismul patogenic al encefalopatiei tardive posthipoxice se bănuiește a fi blocarea sau epuizarea unor sisteme enzimatice în perioada de restaurare a metabolismului cerebral normal sau în condiții de metabolism cerebral crescut (ca în caz de hipertermie).

1.2. COMELE PRIN ISCHEMIE CEREBRALĂ DIFUZĂ SAU MULTIFOCALĂ*

1.2.1. ASPECTE GENERALE

Fluxul sanguin cerebral are o valoare medie în repaus de cca 55 ml/100 g țesut cerebral/min., ceea ce reprezintă 15—20% din debitul cardiac de repaus.

Un număr de studii au demonstrat că fluxul sanguin cerebral nu se modifică semnificativ în stare de veghe față de somnul cu unde lente EEG, ca și în cursul a diverse activități mentale și fizice. Există însă o distribuție regională a FSC — variabilă și fluctuentă dinamic — în funcție de modificările metabolice impuse de variațiile locale ale activității creierului (de exemplu, FSC la nivelul substanței cenușii este de 3—4 ori mai mare decît la nvelul substanței albe a emisferelor cerebrale, 14).

Aceste schimbări ale FSC regional, asociate variațiilor funcționale locale, sînt strîns cuplate cu variații în același sens ale metabolismului regional al glucozei sau consumului de oxigen (Reichele și colab. = afluxul și consumul de oxigen în aria motorie cerebrală evoluează în paralel în cursul activității motorii voluntare și al încetării acesteia).

Investigații repetate au subliniat asocierea strînsă între FSC și activitatea cerebrală, atît în structurile corticale, cît și în cele subcorticale. Natura precisă a mesagerului (mesagerilor) biochimic care cuplează în mod normal FSC cu metabolismul cerebral nu este încă cunoscută (variațiile hipoxiei și hipercarbiei sînt socotite în prezent mai mult ca mecanisme de adaptare a FSC în situații limită !).

---

* Vor fi descrise în acest capitol comele prin ischemie cerebrală, în afara acelora realizate de hipoxia-ischemia perinatală, pentru care vezi 3.1.2.5. H, vol. I.

Scanned with OKEN Scanner

Exemple de necorelare patologică a FSC cu metabolismul cerebral sînt întîlnite în ariile de leziune cerebrală posttraumatică, ariile de leziune cerebrală ischemică, în zonele cu leziuni inflamatorii cerebrale, ca și în regiunile înconjurătoare ale unor tumori cerebrale ; această necorelare explică accentuarea hipertensiunii intracraniene, ca urmare a edemului cerebral acut de însoțire care survine în aceste cazuri.

Este de subliniat, de asemenea, existența unui *mecanism de autoreglare hemodinamică* la nivelul circulației arteriolare cerebrale care tinde să atenueze efectele variațiilor brutale ale presiunii arteriale și/sau debitului cardiac, menținînd FSC în limite destul de constante în mod normal.

1.2.2. ETIOPATOGENIE

Reducerea FSC poate fi *regională* (în bolile intrinseci ale arterelor mari cervicale și cerebrale, emboliile arteriale, în herniile compartimentale prin compresiune a arterelor cerebrale) sau *globală* (în hipotensiunea arterială sistemică severă, în stopul cardiac sau aritmiile cardiace severe, în stările de hipertensiune intracraniană).

Referitor la reducerea difuză a FSC, spasmul arterial este un mecanism neobișnuit de producere, limitat la arterele mari de la baza creierului și întîlnit în traumatismele chirurgicale directe, în unele cazuri de meningite bazilare și — posibil — în fazele prodromale ale migrenei.

Ischemia cerebrală difuză se realizează, mai frecvent, prin două *mecanisme patogenice :*

1.2.2.1. REDUCEREA SUB VALORI CRITICE ALE DEBITULUI CARDIAC

a) Stopul cardiac
b) Insuficiența cardiacă severă
c) Unele aritmii cardiace severe însoțite de perturbarea funcției de pompă a cordului (tahiaritmiile severe, bradiaritmiile severe, fibrilația ventriculară)
d) Sincopa vasovagală (scăderea FSC se produce ca urmare a scăderii bruște a rezistenței periferice în circulația sistemică)
e) Șocul (hipovolemic, toxic, infecțios, cardiogen ș.a.).

1.2.2.2. CREȘTEREA MARCATĂ A REZISTENȚELOR VASCULARE CEREBRALE ȘI/SAU OBSTRUCȚIA DIFUZĂ A VASELOR SANGUINE CEREBRALE

a) Obstrucția masivă a arterelor mari de la baza gîtului (strangulare)
b) Bolile embolice sau trombotice care produc ischemie cerebrală multifocală (PTT, CID, endocardita bacteriană subacută, embolia grăsoasă, malaria falciparum)
c) Creșterea marcată a vîscozității sanguine (sicklemie, poliglobulie)
d) Spasmul arteriolar cerebral difuz (sindromul de hiperventilație)
e) Encefalopatia hipertensivă (în care ischemia cerebrală este consecința perturbărilor barierei hematoencefalice, necrozei fibrinoide a arteriolelor cerebrale, microinfarctelor difuze și edemului cerebral acut)
f) Arteritele cerebrale (LES, PAN ș.a.).

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3. EFECTE FIZIOPATOLOGICE

Efectele fiziopatologice ale ischemiei sînt mai severe decît ale hipoxiei, la efectele datorate aportului insuficient de oxigen la nivel cerebral, asociindu-se acelea datorate incapacității de îndepărtare a „deșeurilor" metabolice la nivel cerebral : CO_2 (hipercapnie), acid lactic (acidoză lactică, acidemie mixtă, metabolică și respiratorie).

Glicoliza postischemică este responsabilă de producerea unor perturbări metabolice care explică o serie de manifestări clinice și sechele ale ischemiei cerebrale (acidoza lactică determină necroză neuronală, creșterea concentrației de K^+ în lichidul extracelular produce depolarizarea membranelor neuronale și explică producerea convulsiilor, creșterea locală a osmolarității este explicația pentru producerea ECA ș.a.).

Primele efecte ale ischemiei cerebrale sînt înregistrate rapid ; pierderea conștienței se realizează după 6—8 secunde de anoxie cerebrală completă.

Anoxia ischemică severă, cu o durată de peste 10 minute, conduce la distrugerea țesuturilor cerebrale (evoluție spre „moarte cerebrală" și deces — imediat sau tardiv).

1.2.4. TABLOU CLINIC

Primele efecte ale ischemiei cerebrale se instalează acut, sub forma tulburărilor vizuale (apariția de „muște volante", cecitate).

După 6—8 secunde de ischemie cerebrală totală se instalează pierderea conștienței.

În primele 1—2 minute tabloul se completează cu apariția convulsiilor generalizate, a dilatației pupilare și a semnului Babinski bilateral. Dacă în acest moment circulația cerebrală se reia, se produce revenirea rapidă la normal a conștienței.

În cazul în care întreruperea FSC a durat mai mult de 1—2 minute, la reluarea conștienței bolnavul prezintă confuzie mentală, stare stuporoasă și semne de disfuncție motorie persistentă sau permanentă.

Ischemia cerebrală care durează peste 4 minute se însoțește de distrugerea neuronilor cerebrali, predominant la nivelul cortexului, hipocampului și cerebelului (celulele Purkinje).

Așa cum s-a menționat anterior, anoxia ischemică severă, cu o durată mai mare de 10 minute, produce distrugeri cerebrale marcate, care conduc spre deces sau supraviețuire temporară în stare vegetativă („moarte cerebrală" vezi cap. 6.).

1.3. COMA HIPOGLICEMICĂ

1.3.1. DATE GENERALE PRIVIND REGLAREA GLICEMIEI

Glicemia este o constantă menținută în mod normal în limite stricte.

Glucostatul este situat la nivel hipotalamic, aici fiind localizați și senzorii care reacționează la variațiile de concentrație a glucozei sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

Menținerea valorilor constante ale glicemiei este rezultatul acțiunilor metabolice exercitate de *hormonii proglicemianți și hormonul hipoglicemiant* (insulina), după cum reiese din tabelul 2.

Tabelul 2

Acțiunile metabolice ale hormonilor care intervin în reglarea glicemiei

HORMONI PROGLICEMIANȚI:	HORMONUL HIPOGLICEMIANT:
Adrenalină, cortizol, glucagon, STH	*Insulină*
Efect net hiperglicemiant	*Efect net hipoglicemiant*
1. Preluarea scăzută a glucozei din sînge Scăderea intrării glucozei în celule	1. Preluarea crescută a glucozei din sînge Intrare crescută a glucozei în celule
2. Eliberare crescută a glucozei din depozite — Glicogenoliză ↑ — Lipoliză ↑ — Catabolism al proteinelor la aminoacizi ↑ — Gluconeogeneză ↑	2. Eliberare scăzută a glucozei din depozite — Glicogenoliza ↓ — Lipoliza ↓ — Catabolism al proteinelor la aminoacizi ↓ — Gluconeogeneza ↓ — Glicogenosinteza ↑

Glicemia reflectă acțiunile mai multor factori : aportul dietetic, consumul energetic, depozitarea de energie, hidroliza unităților poliglucidice de depozit (glicogenul hepatic și muscular) și gluconeogeneza.

Cunoștințele actuale sînt încă insuficiente în ceea ce privește aspectele cantitative și dinamica producerii și utilizării glucozei la nou-născut și copil ; extrapolarea datelor de la adult permite estimări corecte privind și unele aspecte specifice copilului.

Sursele de glucoză. a) *În perioada absorbtivă,* sursa majoră de glucoză este reprezentată de glucidele de aport nutrițional. Acestea sînt polizaharide (glicogen, amidon), care sînt desfăcute de enzimele glicolitice din tractul digestiv și sînt absorbite ca glucoză și dizaharide (zaharoza, lactoza), care sînt hidrolizate în prealabil la glucoză și alte monozaharide (fructoza, galactoza) și sînt absorbite ca atare.

O parte din glucoza absorbită este consumată energetic la nivel celular ; restul este depozitată, ca energie, sub formă de glucide de depozit (glicogenul hepatic și muscular) și trigliceride de depozit (rezultate din glicerofosfatul provenit din glicoliză și acizii grași absorbiți la nivelul tubului digestiv).

Fructoza și galactoza intră în acest ciclu metabolic după transformare prealabilă la nivel hepatic în glucoză.

b) În *perioada postabsorbtivă* (interabsorbtivă). În *perioada postabsorbtivă imediată* (4—8 ore), glucoza derivă în primul rînd din depozitele hepatice de glicogen *(glicogenoliză). În perioada postabsorbtivă tardivă,* valorile glicemiei depind în primul rînd de neosinteza glucozei (gluconeogeneză) din lipidele de depozit, pe calea glicerol-triozofosfat-piruvat, din aminoacizii de aport sau endogeni (pe calea alanină-piruvat) și din lactat (fig. 3).

Scanned with OKEN Scanner

Menținerea normală a glicemiei în perioadele interabsorbtive depinde de :

- aportul adecvat de substanțe gluconeogenetice endogene (amino-acizi, glicerol, lactat) ;
- sistemele enzimatice de sinteză a glicogenului și depozitele de glicogen hepatic și muscular ;

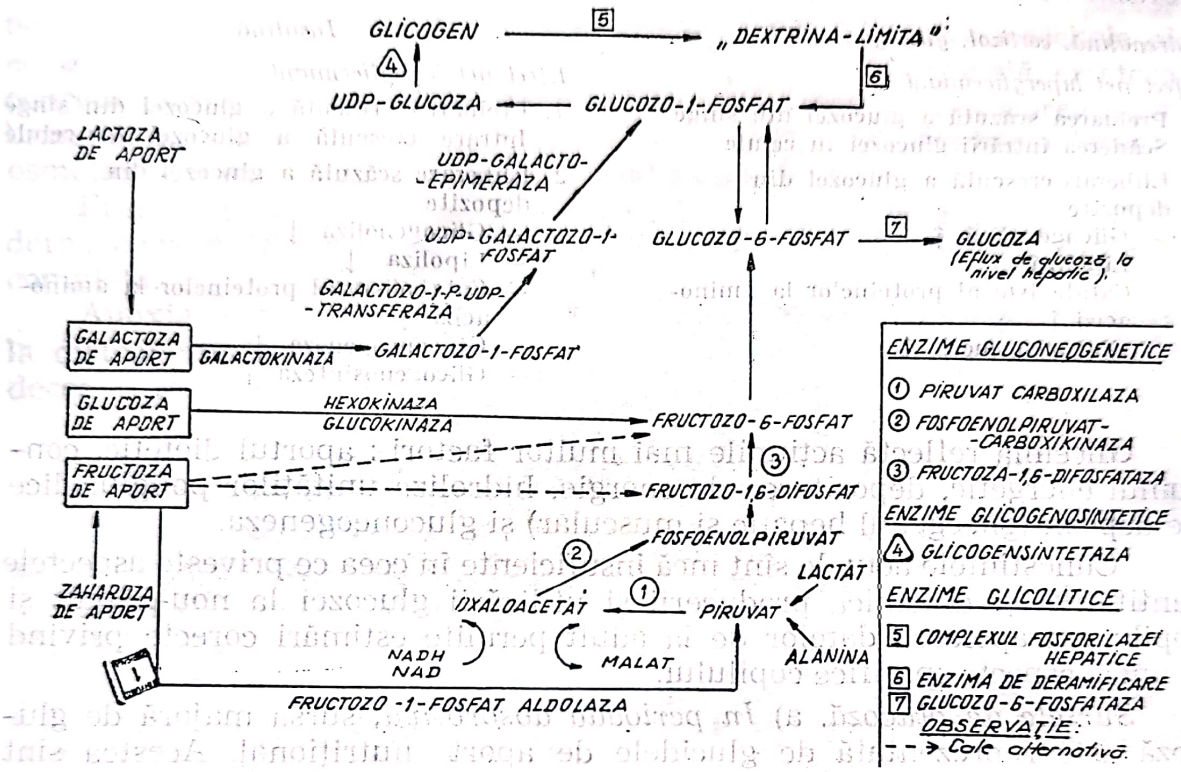


Fig. 3 — Schema simplificată a metabolismului hidrocarbonatelor la nivel hepatic (secvențele gluconeogenetice, sinteza glicogenului și glicogenoliza) (după D. W. Foster și A. H. Rubenstein, 7).

- integritatea funcțională a sistemelor enzimatice glicogenolitice și gluconeogenetice ;
- integritatea sistemului hormonal (hormoni proglicemianți și hipoglicemianți), cu rol în integrarea și modularea activității sistemelor enzimatice anterior menționate.

1.3.2. PARTICULARITĂȚI ALE REGLĂRII GLICEMIEI LA COPIL

Nou născutul, ca și copilul normal, este incapabil de a-și menține nivelele glicemiei în limite constante, chiar în condițiile unei privări de scurtă durate (24—48 h) de aport nutrițional de glucoză. Principala cauză a limitării o constituie faptul că *organismul în creștere este incapabil de a produce suficientă glucoză prin mecanisme endogene (gluconeogeneză) pentru a-și satisface necesitățile obligatorii de hidrocarbonate.*

1.3.3. CONSECINȚELE HIPOGLICEMIEI ASUPRA SNC

Hipoglicemia constituie o tulburare metabolică cu risc crescut de perturbare funcțională și/sau leziune structurală a SNC, deoarece glucoza este principalul substrat energetic al creierului.

În absența glucozei — ca și în situația absenței aportului cerebral de oxigen — se realizează tulburarea funcțiilor cerebrale, leziuni tisulare sau chiar moarte cerebrală dacă deficitul este prelungit.

Vulnerabilitatea specială a creierului la hipoglicemie este legată de faptul că — spre deosebire de alte țesuturi — creierul nu poate utiliza decît foarte limitat alte surse de energie (AGL, corpi cetonici*).

Derivații cu catenă scurtă ai AGL — acidul acetoacetic și β-hidroxibutiric — sînt oxidați suficient și protejează SNC cînd sînt prezenți în cantitate moderată în plasmă ; producerea cetozei la om, în condiții de hipoglicemie, necesită însă cîteva ore.

Protecția creierului, în condițiile interabsorbtive sau în cursul perioadelor de hipoglicemie, necesită creșterea producerii de glucoză la nivel hepatic (prin glicogenoliză și/sau neoglucogeneză) ; în același timp utilizarea glucozei în alte țesuturi periferice trebuie să diminue prin aportul AGL ca substrat alternativ de energie (aceștia provin din lipoliză, la nivelul țesutului adipos, depozit de energie).

Aceste mecanisme adaptative sînt controlate hormonal (vezi tabelul 3) și — în condiții obișnuite — sînt eficiente. Cînd mecanismele de adaptare nu sînt puse în joc (ca urmare a unor deficiențe hormonale**, enzimatice ș.a.) sau sînt depășite, rezultă sindromul clinic al hipoglicemiei.

Simptomatologia hipoglicemiei (la copilul mare și adult) este realizată de semnele induse de secreția excesivă de adrenalină (transpirații, tremor, tahicardie, hipertensiune arterială, anxietate, foame imperioasă) și de semnele datorate disfuncției SNC (vertij, cefalee, tulburarea vederii, diminuarea acuității mentale, confuzie, comportament anormal — iritabilitate, negativism, manifestări psihotice — convulsii și, în final, comă).

Există variații legate și de modul de instalare al hipoglicemiei :

- în cazul instalării lente predomină simptomele datorate disfuncției SNC ;
- cînd instalarea hipoglicemiei este brutală (de exemplu după o doză mare, inadecvată de insulină) predomină simptomele adrenergice.

---

* Existența unor hipoglicemii asimptomatice de la nou-născut și copil ridică problema supleerii, în oarecare măsură, a aportului energetic în sensul unei adaptări metabolice a creierului la deficitul de substrat.

** În momentul în care valorile glicemiei se apropie de nivelele critice, are loc secreția hormonilor de contrareglare (adrenalina, glucagonul, cortizolul, STH). Rezultatul acțiunii acestora este : accentuarea glicogenolizei, mobilizarea AGL din depozite, inițierea gluconeogenezei și inducerea cetogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.4. PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI GLUCIDIC ȘI ALE REGLĂRII GLICEMIEI LA NOU-NĂSCUT

Valorile normale ale glicemiei la nou-născut sînt mai mici ca la alte perioade de vîrstă : la nou-născutul la termen, în mediu termic corespunzător, valorile medii sînt 60 ± 17 mg%, iar la nou-născutul la termen, în condiții de mediu ambiant rece, de 45 ± 14 mg% (Cornblath și colab., citat de 16). Valorile glicemiei tind să fie și mai mici la nou-născutul cu greutate la naștere sub 2 500 g ; valorile cele mai mici, indiferent de greutatea la naștere, sînt înregistrate în primele 24 de ore.

Comportamentul particular al glicemiei la nou-născut ar putea avea următoarele explicații :

a) *Oprirea bruscă a aportului de glucoză transplacentar.* La făt, glucoza constituie sursa majoră de energie. Există un transfer transplacentar selectiv pentru glucoză. S-au demonstrat relații foarte strînse între glicemia maternă și fetală.

Pe măsura apropierii de termen, reglarea glicemiei fetale cîștigă o tot mai mare independență față de variațiile aportului transplacentar.

b) *Aportul alimentar de glucoză redus în prima zi (primele zile) de la naștere.* Comparativ cu conținutul sîngelui matern, inițierea aportului oral (la sîn sau în alimentația artificială a nou-născutului) înseamnă o reducere a aporturilor de glucoză și o creștere a aporturilor de aminoacizi și lipide.

Concluzia primelor 2 constatări este că, pentru a nu se produce hipoglicemia neonatală, este necesară creșterea producerii endogene de glucoză și — deci — integritatea sistemelor hormonale și enzimatice care reglează gluconeogeneza, glicogenosinteza și glicogenoliza.

c) *Depozitele de glicogen hepatic reduse ale nou-născutului.* Rezervele de glicogen hepatic ale fătului cresc în ultima perioadă de viață intrauterină.

În primele 12—24 de ore de viață extrauterină are loc o depleție masivă a glicogenului hepatic.

Refacerea depozitelor de glicogen ale nou-născutului este legată în special de gluconeogeneză, care ține de aportul nutrițional, starea de nutriție și gradul de maturitate al nou-născutului.

d) *Capacitatea scăzută de glicogenoliză, prin absența sau scăderea activității enzimelor glicogenolitice**

e) *Maturația enzimatică deficitară a enzimelor funcțiilor glicogenolitice, glicogenosintetice și gluconeogenetice.* Glicogenoliza depinde de activarea fosforilazei și glucozo-6-fosfatazei hepatice, a căror maturare se produce sub acțiunea adrenalinei și glucagonului (vezi și nota de subsol).

---

* La unii nou-născuți cu greutate mică în raport cu vîrsta gestației (*„small for date"*) Broberger și Zetterström au găsit nivele foarte scăzute de catecolamine ; aceștia ar fi incapabili să-și crească eliminările de adrenalină ca răspuns la hipoglicemie și, deci, de a avea o glicogenoliză adecvată. Blum și colab. au demonstrat, la aceleași categorii de nou-născuți, glicogenoliză insuficientă ca răspuns la administrarea de glucagon (dozele mici au efect slab sau nul, în timp ce dozele mari produc un răspuns hiperglicemiant net).

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza glicogenului este dependentă, în primul rînd, de maturarea activității glicogen-sintetazei (UDP-glicogen-glucoziltransferază).

Maturarea gluconeogenezei are ca element critic activitatea PEP-carboxilazei (fosfocnolpiruvat-carboxilazei).

Concluzia constatărilor de la punctele c→e este că o alterare a maturării enzimatice normale ar fi, în cea mai mare parte a cazurilor, responsabilă de producerea hipoglicemiei neonatale. Hipoglicemia fiziologică a nou-născutului apare ca o etapă utilă și necesară în activarea — sub efectul inducției hormonale — a enzimelor glicogenolitice și gluconeogenetice. În momentul nașterii, pot fi stimulate prin mecanisme similare atît glicogenoliza, cît și gluconeogeneza.

Consumul periferic de glucoză, în condiții normale, la nou-născut este redus. Cantitatea redusă de glucoză disponibilă este utilizată aproape exclusiv de eritrocite și SNC. Proba de încărcare cu glucoză demonstrează un ritm foarte lent de dispariție a glucozei din plasmă.

Metabolizarea periferică a glucozei la nou-născut este crescută doar în situații patologice :

- *nou-născuții mamelor diabetice, cei cu eritroblastoză severă sau cu hiperinsulinism leucinosensibil,* și care au depozite mari de glicogen, lipide, răspund la încărcarea cu glucoză prin eliberarea de cantități de 5—20 de ori mai mari de insulină decît în mod normal și demonstrează un consum periferic crescut de glucoză ;
- *prematurii,* în special în cazul unor complicații care implică necesități metabolice crescute (de exemplu sindromul de detresă respiratorie) ;
- *expunerea la frig.* Termogeneza la nou-născutul expus la frig este mai puțin datorată activității musculare și este dependentă, în primul rînd, de reacțiile puternic exoterme care se produc în țesutul adipos brun. Este o cale de termogeneză reglată de aminele simpatomimetice, comportînd o importantă creștere a consumului de glucoză necesară unui proces continuu de lipoliză și resinteză a trigliceridelor, posibil mediat de aportul de glicerofosfat și glucoză. Nou-născutul uman are însă puțin țesut adipos brun, spre deosebire de alte mamifere. Și țesutul adipos alb ar avea un rol însemnat în menținerea echilibrului termic în perioada neonatală. La nivelul țesutului adipos alb, cea mai mare parte a energiei ar fi furnizată de glucoza adusă de circulație și glicogenul prezent în acest țesut sub formă de granule fine. Granulele de glicogen prezente în țesutul adipos alb dispar rapid după naștere.

Hipoglicemia nou-născutului expus la frig reprezintă rezultatul unui dezechilibru între posibilitățile reduse de mobilizare a rezervelor de glicogen și cantitățile mari de glucoză necesare compensării pierderii de căldură (care este cu atît mai mare cu cît greutatea la naștere este mai mică, datorită raportului mare între suprafața corporală și masa corporală).

Mecanismele puțin probabile ale hipoglicemiei fiziologice neonatale ar putea fi hiperinsulinismul secundar hipertrofiei insulelor Langerhans sau funcțional, ca și insuficiența funcțională a cortico-și/sau medulosuprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.5. ETIOLOGIA HIPOGLICEMIILOR NOU-NĂSCUTULUI, SUGARULUI ȘI COPILULUI

1.3.5.1. LA SUGAR ȘI COPIL

Sînt descrise 2 categorii, de importanță inegală : hipoglicemiile cu debut postprandial, rare, și hipoglicemiile „à jeun", care constituie formele cel mai frecvent întîlnite în practica pediatrică.

În grupul hipoglicemiilor „à jeun" sînt deosebite *formele datorate producției scăzute de glucoză la nivel hepatic, în condițiile unui consum periferic normal* (în deficiențele hormonilor proglicemianți, deficitele enzimatice specifice interesînd ciclurile neoglucogenetice sau glicogenolitice, deficitele de substrat — dintre care și cea mai frecventă formă la copil — hipoglicemia cetotică, hipoglicemiile din bolile hepatice cîștigate și cele induse toxic medicamentos), de acelea cu *consum periferic anormal de crescut de glucoză* (hipoglicemii cu hiperinsulinism și, mai rar, cu nivele adecvate de insulină). Tabelul 3 înfățișează etiologia hipoglicemiilor la sugar și copil.

Tabelul 3

Clasificare etiologică a hipoglicemiilor la sugar și copil

I. HIPOGLICEMIILE POSTPRANDIALE (rare)
- Intoleranța ereditară la fructoză (deficitul de fructozo-1-fosfat aldolază)
- Galactozemia ereditară (deficitul de galactozo-1-fosfat uridil transferază)
- Hipoglicemiile leucin-induse (anomalii ale eliberării insulinei sub acțiunea leucinei de aport dietetic)
- Diabetul zaharat la debut (de fapt, *hipoglicemie tardivă reacțională* la încărcarea orală cu glucoză)
- Idiopatice

II. HIPOGLICEMIILE „À JEUN" (mai frecvente)

A. *Prin producție de glucoză scăzută la nivel hepatic, în condițiile unui consum periferic normal*

1. *În cadrul unor deficiențe hormonale*
   - Panhipopituitarismul, deficitul izolat de STH, deficitul asociat STH/ACTH
   - Insuficiența corticosuprarenală
     a) Primară (deficite congenitale de sinteză a hormonilor steroizi corticosuprarenalieni)
     b) Secundară (boala Addison)
   - Prin anomalii ale secreției catecolaminelor
   - Deficit de glucagon (rar)
   - Hipotiroidismul congenital (rar)

2. *Deficite enzimatice specifice interesînd enzimele glicogenolitice, glicogenosintetice sau gluconeogenetice*

   a) *Deficitul enzimelor glicogenolitice*
   - Deficitul de amilo-1,6-glicozidază (glicogenoza tip II b)
   - Deficitul de fosforilază hepatică (glicogenoza tip VI)

   b) *Deficitul enzimelor glicogenosintezei*
   - Deficitul de glicogen sintetază hepatică (glicogenoza tip O)

   c) *Deficitul enzimelor gluconeogenetice*
   - Deficitul de glucozo-6-fosfatază (glicogenoza tip I)
   - Deficitul de piruvat carboxilază
   - Deficitul de PEP-carboxikinază
   - Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază

Scanned with OKEN Scanner

d) *Deficitul gluconeogenezei* din aminoacizi
- „Maple syrup disease" (leucinoza ereditară)

Caracteristici generale ale glicogenozelor:
— debut la vîrsta de nou-născut și sugar;
— crize de hipoglicemie în perioada interabsorbtivă;
— nivelul AGL și corpilor cetonici în sînge crescut;
— adesea acidoză lactică și creșterea piruvicemiei (prin accentuarea glicolizei)
— depozite hepatice de glicogen crescute, în general (absente în deficitul de glicogen sintetază).

3. *Deficite de substrat*
- Hipoglicemia cetotică

Reprezintă peste 50% din hipoglicemiile copilului (în afara perioadei neonatale).
Criterii de definire:
— atacuri recurente de hipoglicemie, debutînd — în general — după vîrsta de 1 an;
— atacurile sînt declanșate de o perioadă de post prelungit, vărsături, infecții;
— hipoglicemia este însoțită de cetoză;
— răspuns rapid la administrarea de glucoză i.v.;
— predilecție pentru copii care au prezentat hipoglicemie în perioada neonatală, cu hipostatură și deficit ponderal, în general;
— evoluție autolimitată, se remite spontan după vîrsta de 8—9 ani, vîrsta de desfășurare a manifestărilor fiind 1—5 ani;
— răspuns glicemic scăzut la glucagon imediat după criză; între crize normal;
— turnover-ul alaninei (principalul aminoacid neoglucogenetic) scăzut.
Boala ar reprezenta o insuficiență a gluconeogenezei, în condiții de post.

- Malnutriție severă
- Diete cu conținut redus de fenilalanină (in tratamentul PKU)

4. *Boli hepatice cîștigate*
- Sindromul Reye
- Hepatitele acute severe
- Cirozele hepatice
- Congestia hepatică (insuficiența cardiacă)
- Infiltrație neoplazică hepatică (leucemii)

5. *De cauză toxico-medicamentoasă*
- Alcoolul

Intoxicația cu alcool produce hipoglicemie după depleția depozitelor de glicogen hepatic. În aceste condiții, producerea de glucoză este dependentă de gluconeogeneză. Oxidarea etanolului la nivel hepatic este acompaniată de generarea de mari cantități de NADH. Creșterea raportului NADH/NAD deturnează oxaloacetatul spre formarea de malat, diminuînd disponibilitatea acestuia pentru calea gluconeogenetică (vezi fig. 3). Debitul hepatic de glucoză este scăzut, producîndu-se hipoglicemie.
Hipoglicemia în intoxicația cu alcool este frecventă la copil, unde există o susceptibilitate particulară (chiar la concentrații relativ mici de alcool, $\simeq$25 mg%).

- Propranolol
- Salicilat

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3 (continuare)

B. *Prin consum periferic crescut de glucoză*

1. *Cu hiperinsulinism*
   a) *Insulinomul*
      — adenom izolat
      — adenomatoza
      — hiperplazia difuză a celulelor β-pancreatice
      — nesidioblastoza (neogeneza celulelor β-pancreatice din epiteliul ductal)
   b) *Teratoame conținînd țesut pancreatic*
      — mediastinale
      — sacrococcigiene
   c) *Anomalii secretorii funcționale ale celulelor β-pancreatice*
   d) *Aport de insulină endogenă*
      (diabet zaharat tratat cu doze inadecvate de insulină sau administratre accidentală)
   e) *Sulfonil-ureea*
   f) *Boli autoimune cu anticorpi anti-insulină*
2. *Cu nivele adecvate de insulină*
   a) *Tumori extrapancreatice* (la copil, îndeosebi neuroblastomul și tumora Wilms, dar și fibroame, sarcoame, hepatoame)*
   b) Deficitul de carnitină
   c) Cașexia neoplazică.

* Asociate cu secreție de material „*insulin-like*" „non supressible insulin-like activity").

Cauzele cele mai frecvente ale encefalopatiei hipoglicemice întîlnite în practica pediatrică la sugar și copil sînt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

Cauzele cele mai frecvente ale encefalopatiei hipoglicemice la sugar și copil

Hipoglicemia cetotică
Supradozajul insulinic la bolnavii cu diabet zaharat*
Intoxicația salicilică (inclusiv manifestările toxice în cursul terapiei cu doze mari de salicilați)
Intoxicația alcoolică
Sindromul Reye
La sugar: bolile de tezaurizare a glicogenului, intoleranța ereditară la fructoză, galactozemia congenitală
Insulinomul

* Hipoglicemia intensă, realizată de dozele mari de insulină, chiar de scurtă durată, este mai periculoasă pentru SNC decît hipoglicemiile cu instalare lentă. În cazul hipoglicemiilor intense și brutale, rezolvarea terapeutică poate fi dificilă, chiar la administrarea de doze mari de glucoză i.v. Se produc leziuni (necroze) neuronale, îndeosebi la nivelul cortexului cerebral, cu reacție microglială și astrocitară, care pot fi urmate de sechele neurologice.

1.3.5.2. IN PERIOADA NEONATALĂ

I. *Hipoglicemiile cu insulinemie normală*

A. *Hipoglicemia nou-născutului cu malnutriție intrauterină („small for date")*. Se întîlnește la nou-născutul provenit din sarcinile cu toxemie gravidică, anomalii placentare, sau la sarcinile gemelare univiteline cu transfuzie feto-fetală (la geamănul cu hipotrofie).

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologic, metabolismul energetic al acestor categorii de nou-născuți are următoarele caracteristici :

- depozite reduse de glicogen hepatic și musculare (inclusiv miocardice) ;
- consum de oxigen și metabolism crescut ;
- raport greutate creier/depozite de glicogen hepatic crescut (fig. 4) ;

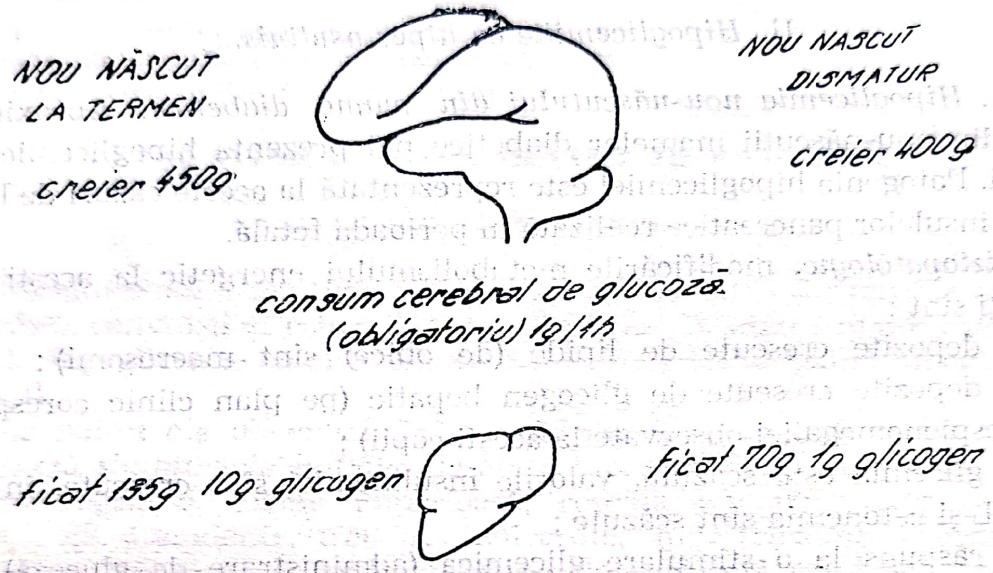


Fig. 4 — Relația raportului glicogen hepatic/consum cerebral de glucoză la nou-născutul la termen și la dismatur, în explicarea hipoglicemiei dismaturului.

- țesut adipos diminuat, cu posibilități limitate de mobilizare a acizilor grași liberi și de producere a corpilor cetonici ;
- Broberger și Zeterström au demonstrat la unii din acești nou-născuți incapacitatea de a-și crește secreția de catecolamine ca răspuns la hipoglicemie.

Clinic, hipoglicemia este prezentă la 50% din nou-născuții cu malnutriție intrauterină, dintre care aproximativ 50% sînt asimptomatici. Vîrful de incidență este situat între 24—60 ore postnatal, hipoglicemia apărînd în momentul epuizării depozitelor energetice (de glicogen și lipide).

B. *Hipoglicemia prematurului. Fiziopatologic*, caracteristica esențială este prezența unor depozite energetice reduse (de glicogen și lipide), cu atît mai reduse cu cît greutatea la naștere este mai mică.

Clinic, hipoglicemia apare în primele 2 săptămîni de viață extrauterină, în condițiile unor afecțiuni asociate care cresc consumul periferic de glucoză (ex. : detresa respiratorie) sau în condițiile unui aport caloric nutrițional inadecvat.

C. *Hipoglicemia la nou-născuții cu asfixie intrapartum*. Asfixia la naștere este însoțită de depleția totală a depozitelor de glicogen hepatic,

muscular și miocardic. Nou-născutul asfixic are risc crescut de instalare a hipoglicemiei la scurt timp după resuscitare (obișnuit după primele 15—30 minute de la expulzie).

D. *Hipoglicemiile nou-născutului cu deficite enzimatice incluzînd ciclurile glicogenogenetic, glicogenolitic și neoglucogenetic (vezi fig. 3).* Sînt, de obicei, rare și diagnosticul este dificil, precizîndu-se de obicei ulterior.

II. *Hipoglicemiile cu hiperinsulinism*

A. *Hipoglicemia nou-născutului din mame diabetice.* Aproximativ 50% din nou-născuții mamelor diabetice pot prezenta hipoglicemie neonatală. Patogenia hipoglicemiei este reprezentată la aceste cazuri de hipertrofia insulelor pancreatice realizată în perioada fetală.

Fiziopatologic, modificările metabolismului energetic la acești nou-născuți sînt :

- depozite crescute de lipide (de obicei sînt macrosomi) ;
- depozite crescute de glicogen hepatic (pe plan clinic corespunde hepatosplenomegaliei observate la acești copii) ;
- glicemia este scăzută, valorile insulinemiei sînt crescute, în timp ce AGL și cetonemia sînt scăzute ;
- răspuns la o stimulare glicemică (administrare de glucoză) prin eliberări crescute de insulină, de 15—20 ori mai mari decît la nou-născutul normal.

Clinic, pe lîngă macrosomie, hepatosplenomegalie și aspectul pletoric, sînt de menționat :

- riscul postnatal crescut pentru detresă respiratorie, hipoglicemie, hipocalcemie, icter neonatal sever ;
- hipoglicemia este rareori simptomatică (20% din cazuri) și riscul de prezență a encefalopatiei hipoglicemice este legat de faptul dacă mama a fost tratată cu derivații sulfonil-ureici în cursul sarcinii sau dacă hipoglicemia coexistă cu asfixia la naștere sau detresă respiratorie ;
- tendința la revenire rapidă, spontană, a valorilor glicemiei la normal.

B. *Hipoglicemiile nou-născuților cu eritroblastoză fetală* (boală hemolitică neonatală). Patogenia hipoglicemiei este reprezentată și în aceste cazuri de hipertrofia β-insulară pancreatică.

Nou-născuții cu eritroblastoză au tendința de a dezvolta hipoglicemia în special ca fenomen *rebound* după exsanguinotransfuziile cu sînge conservat (care au concentrații crescute de glucoză). Obișnuit, hipoglicemia este asimptomatică, cu revenire rapidă la normal.

C. *Insulinomul.* Este o cauză rară de hipoglicemie neonatală.

Tabelul 5 înfățișează sintetic etiologia hipoglicemiilor neonatale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Etiologia hipoglicemiilor neonatale

Cu insulinemie normală :

Hipoglicemia nou-născutului cu malnutriție intrauterină (*„small for date"*)
Hipoglicemiile prematurului
Hipoglicemia nou-născutului cu asfixie la naștere
Cauze mai rare : bolile de tezaurizare glicogenică, galactozemia congenitală ș.a.

Cu hiperinsulinism :

Hipoglicemia nou-născuților din mame diabetice
Hipoglicemia nou-născutului cu eritroblastoză fetală
Cauze mai rare : insulinomul, nesidioblastoza

1.3.6. CLINICA ENCEFALOPATIEI HIPOGLICEMICE

1.3.6.1. LA SUGAR ȘI COPILUL MARE

Hipoglicemia constituie, la sugar și copilul mare, o cauză de confuzie episodică, convulsii și comă. Este de notat variabilitatea mare a sensibilității la hipoglicemie ca și a simptomatologiei encefalopatiei hipoglicemice la copil.

La valori ale glicemiei de $\simeq$ *30 mg%*, în majoritatea cazurilor se instalează *simptomele inițiale*, datorate hiperactivității adrenergice : nervozitate, agitație, foame imperioasă, roșeață a tegumentelor (*„flush"*), transpirații abundente, tremor, tahicardie, hipertensiune arterială. În curînd se instalează și primele semne de suferință cerebrală : confuzie mentală, torpoare, somnolență, ocazional excitație, manifestări psihotice, hiperactivitate.

La valori ale glicemiei de aproximativ 20 mg% se instalează starea comatoasă : comă superficială, cu agitație motorie, spasme musculare, hipertonie, reflexe osteotendinoase vii, prezența semnului Babinski bilateral, clonus. Coma se agravează progresiv, se asociază cu mioclonii sau convulsii, în final cu rigiditate de decerebrare.

Administrarea de glucoză în acest stadiu conduce la revenire rapidă la normal, manifestările patologice dispărînd, în general, în ordinea inversă a instalării.

La valori ale glicemiei $<$ *10 mg%* bolnavul se află, de obicei, în stadiul de comă profundă (sau *„stadiul de disfuncție medulară al encefalopatiei hipoglicemice"* în denumirea anglo-saxonă). Coma profundă se asociază cu midriază, reflex pupilar la lumină lent, paloare marcată tegumentară, respirații superficiale, bradicardie, flaciditate musculară, abolirea reflexelor osteotendinoase.

Dacă bolnavul s-a aflat de cel puțin 3 ore în acest stadiu de comă profundă, se instalează, de obicei, leziuni ireversibile neurologice : în condițiile în care depozitele cerebrale de glucoză și glicogen sînt depletionate, iar metabolismul oxidativ al creierului continuă fără aport de glucoză, are loc metabolizarea componentelor lipidice și proteice ale neuronilor, cu producerea de leziuni cerebrale ireversibile.

Mai recent, au fost identificate două *variante ale encefalopatiei hipoglicemice*, observate în cazul insulinoamelor, hepatoamelor și altor neoplazii însoțite de scăderea valorilor glicemiei :

Scanned with OKEN Scanner

a) *Encefalopatia hipoglicemică subacută*, manifestată prin : somnolență, letargie, apatie, confuzie mentală, diminuarea activității psihomotorii și sociale. Administrarea orală sau intravenoasă de glucoză îndepărtează rapid simptomele.

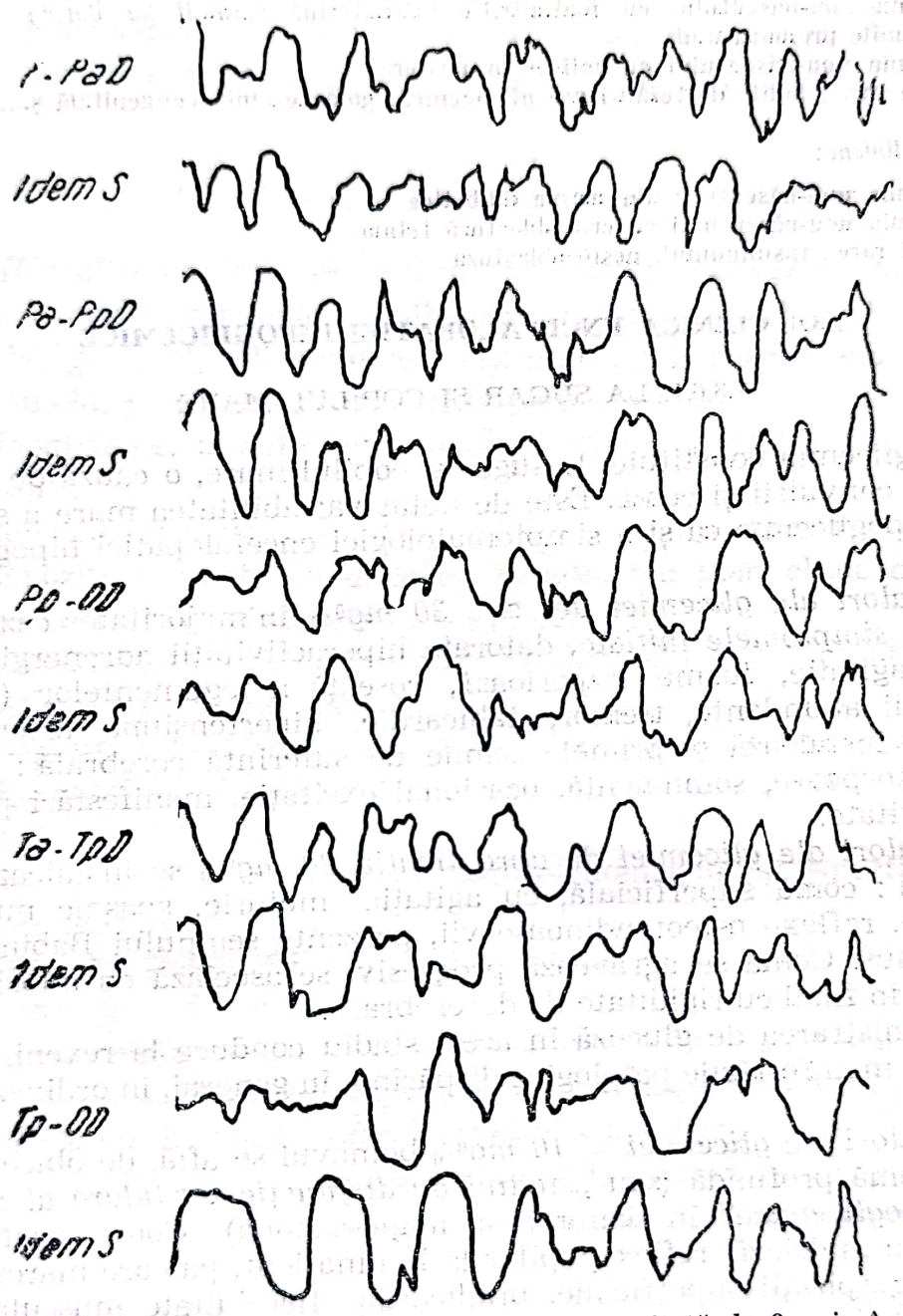


Fig. 5 — Comă hipoglicemică. EEG. Copil în vîrstă de 8 ani. Anomalii lente în banda delta, ample, difuze.

b) *Encefalopatia hipoglicemică cronică*, care se manifestă prin : deteriorarea mentală progresivă (care impune diagnosticul diferențial cu alte sindroame demențiale), asociată sau nu cu tremor, coree, rigiditate, ataxie cerebeloasă, sindrom de neuron motor periferic (sinonim : *amiotrofia hipoglicemică* ; „Hipoglicemic amyotrophy", 7).

Manifestările EEG ale encefalopatiei hipoglicemice sînt reprezentate de anomalii difuze (fig. 5) sau localizate (fig. 6). Există, în general, o pro-

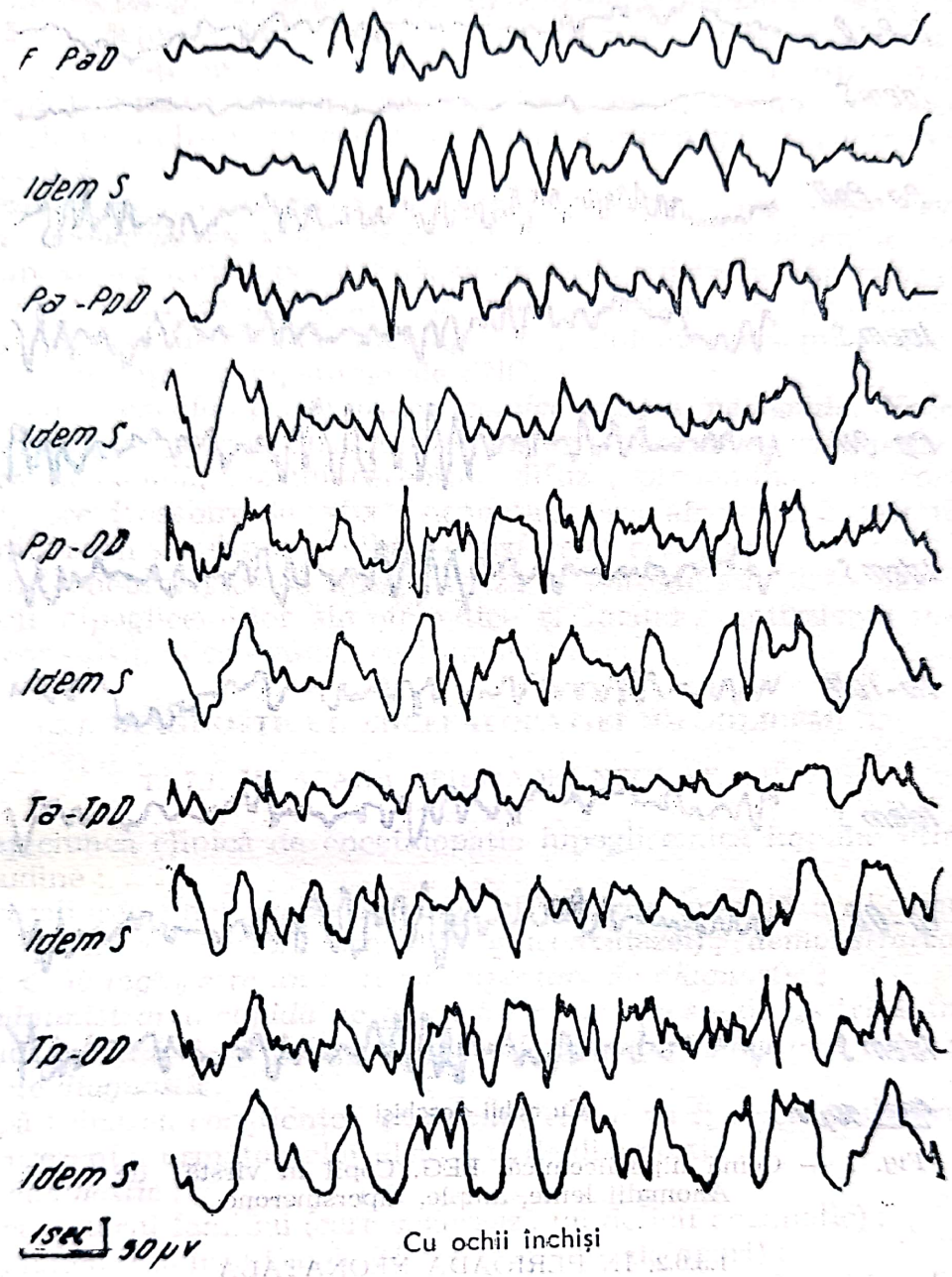


Fig. 6 — Comă hipoglicemică. E.EG. Copil în vîrstă de 10 ani. Anomalii lente, ample, predominant pe derivațiile stîngi.

gresivitate a manifestărilor electrice, similară cu aceea a simptomatologiei clinice neurologice :

1. dispariția și înlocuirea cu ritm θ ;
2. apariția unui ritm δ hipersincron (fig. 7) ;
3. disritmie lentă difuză ;
4. traseu plat, izoelectric.

Sechelele comei hipoglicemice severe la sugar și copilul mare pot fi : întîrzierea psihică, sindroame piramidale, sindroame parkinsoniene, atacice sau coreice și convulsii recurente (epilepsie).

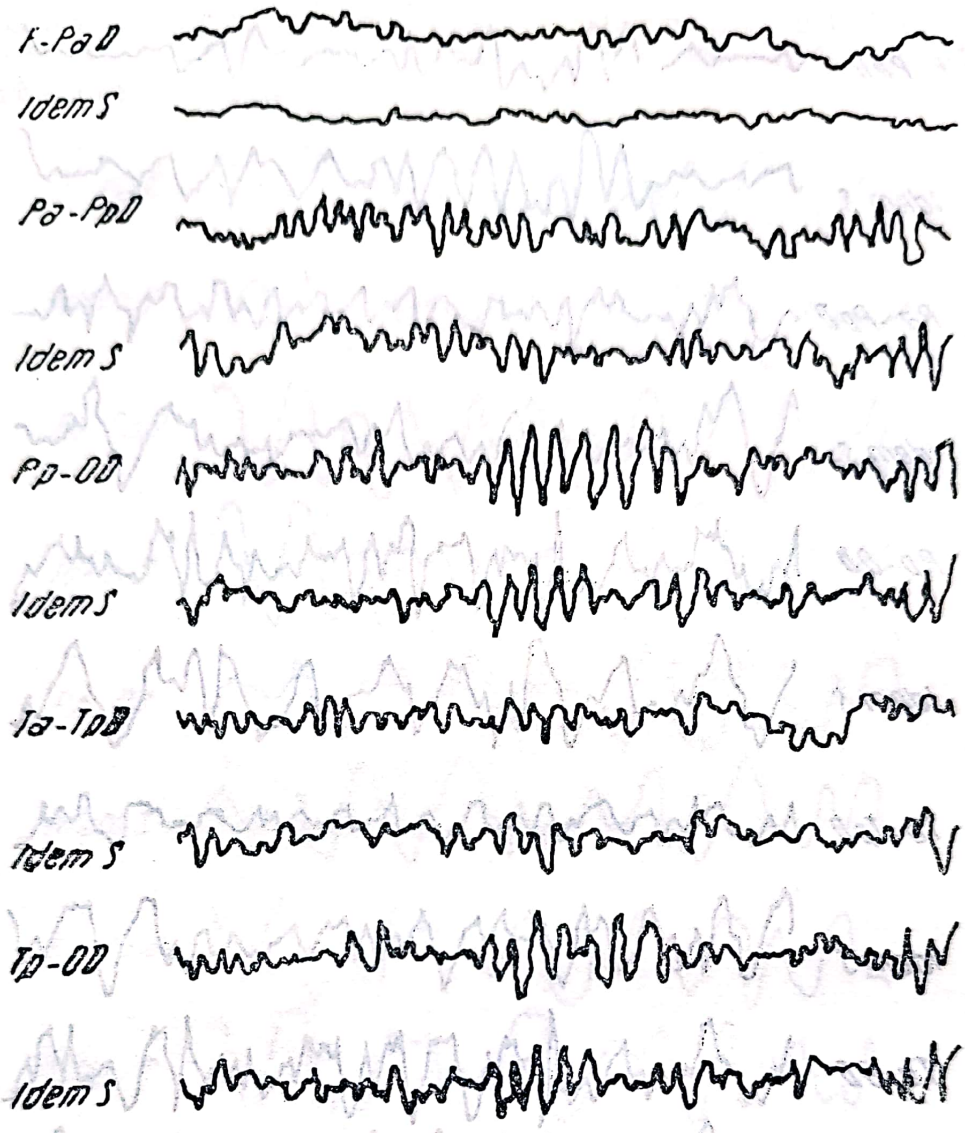


Fig. 7 — Comă hipoglicemică. EEG. Copil în vîrstă de 9 ani. Anomalii lente, ample, hipersincrone.

1.3.6.2. ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Frecvența hipoglicemiei neonatale este apreciată la 4/1 000 nou-născuți vii la termen și 16/1 000 nou-născuți vii pentru prematuri.

Hipoglicemia neonatală poate fi asimptomatică, ușoară, tranzitorie, sau severă, simptomatică, persistentă. Debutul manifestărilor hipoglicemice poate fi precoce (îndată după expulzie sau în aproximativ 30 de minute la nou-născuții mamelor diabetice sau în cazul asfixiei severe intrapartum), mai tardiv (în primele 24—48 de ore pentru malnutriția intrauterină, geamănul monovitelin transfuzor sau nou-născutul dintr-o sarcină cu toxemie maternă), sau oricînd în primele 1—2 săptămîni de viață extrauterină la prematurul cu limitare a aportului nutrițional sau patologie asociată care necesită consum periferic crescut de glucoză (de exemplu, detresă respiratorie).

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia encefalopatiei hipoglicemice neonatale este mai nespecifică și include : hiperexcitabilitate tremor, tulburări respiratorii (apnee), dificultăți de alimentație, paloare, cianoză, tahicardie, instabilitate termică, mișcări rotatorii ale globilor oculari, somnolență excesivă, letargie, clonii multifocale, convulsii, comă, cardiomegalie, chiar insuficiență cardiacă.

Prezența acestor simptome impune *diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni neonatale cu simptomatologie similară :* encefalopatia traumatică și hipoxic-ischemică perinatală, sindromul de detresă respiratorie idiopatică, insuficiența cardiacă, alte anomalii metabolice ca hipocalcemia și hipomagneziemia neonatală, meningitele purulente și septicemiile neonatale, malformațiile congenitale ale SNC.

Sechelele encefalopatiei hipoglicemice severe neonatale. Necroptic, se evidențiază la cazurile care au avut forme severe de encefalopatie hipoglicemică neonatală, leziuni cerebrale difuze, predominant în cortextul cerebral, spre deosebire de asfixia neonatală, care afectează în primul rînd ganglionii bazali și substanța albă a emisferelor cerebrale.

Sechele neurologice se înregistrează la aproximativ 35% din supraviețuitorii hipoglicemiilor simptomatice și includ : întîrzierea mentală severă, convulsii, microcefalie, cecitate corticală.

1.3.7. DIAGNOSTICUL ENCEFALOPATIEI HIPOGLICEMICE

1.3.7.1. ÎN AFARA PERIOADEI NEONATALE

Suspiciunea clinică de encefalopatie hipoglicemică impune următoarea atitudine :

- recoltarea unei probe de sînge și dozarea urgentă a glicemiei cu metode specifice, sensibile (metoda glucooxidazei) ; *demonstrarea unei glicemii ⩽ 50 mg% este un criteriu important de diagnostic ;*
- *administrarea rapidă de glucoză (per os,* pe sondă gastrică, în perfuzie endovenoasă, 1—2 g/kg), *răspunsul terapeutic favorabil fiind un alt criteriu de diagnostic.*

După reluarea conștienței, *examenul clinic* va fi orientat pentru cercetarea prezenței următoarelor elemente de diagnostic :

- *anamnestic :*

— caracterul familial (care sugerează un deficit enzimatic) ;
— alimentația în ultimele 24 ore (deficitul de aport) ;
— eventuale evenimente declanșatorii ale accesului hipoglicemic (infecții, post, vărsături, frecvente în hipoglicemia cetotică) ;
— administrarea de medicamente posibil hipoglicemiante (insulină, propranolol, sulfonil-uree, THAM la nou-născut și sugar ș.a.) ;
— posibile intoxicații (ex. : intoxicația alcoolică) ;

- *examenul fizic :*

— talia, greutatea ;
— grosimea țesutului adipos ;
— pigmentația tegumentelor ;
— congestie hepatică, hepatomegalie ș.a.

Paraclinic, planul de investigație al sugarului și copilului cu encefalopatie hipoglicemică include :

- explorarea funcției hepatice ;

Scanned with OKEN Scanner

• ecografia abdominală (pentru evidențierea unei tumori pancreatice sau retroperitoneale) ;

• efectuarea unui profil al metabolismului energetic și al hormonilor pro/și hipoglicemianți, în cursul unei perioade de post, limitate în general la 6 ore la sugar și 12—24 ore la copilul mai mare* : glicemia, insulinemia, AGL, cetonemia (acidul β-hidroxibutiric și acetoacetic), nivelele aminoacizilor sanguini, ale cortizolemiei, adrenalinei și glucagonului ;

• răspunsurile metabolice la adrenalină, glucagon, leucină**, tolbutamid** și față de o serie de substanțe ca : galactoza, fructoza, alanina, care testează răspunsurile glicogenolitice și gluconeogenetice, pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

1.3.7.2. LA NOU-NĂSCUT

Diagnosticul pozitv se bazează pe :

• posibilitatea hipoglicemiei (vezi circumstanțele etiologice) ;

• tabloul clinic ;

• determinarea glicemiei (demonstrarea, la două determinări succesive a unor valori sub 30 mg/dl la nou-născutul la termen, sub 20 mg/dl la prematuri, sau după vîrsta de 3 zile sub 40 mg/dl) ;

• proba terapeutică.

În situații speciale (suspiciunea unor deficite enzimatice congenitale, insulinoame ș.a.) sînt indicate investigații specifice metabolice (vezi și punctul 3.3.7.1.).

1.4. STĂRILE COMATOASE DIN ENCEFALOPATIILE PRODUSE PRIN DEFICIT DE COFACTORI AI METABOLISMULUI CEREBRAL

1.4.1. DATE GENERALE

Bolile prin deficit în cofactori ai metabolismului cerebral fac parte din rîndul *encefalopatiilor produse prin deficiență nutrițională.* Acestea sînt boli care afectează SNC ca urmare a deficitului unui component esențial al dietei, sau ca urmare a acțiunii unui factor condiționant care crește necesarul unui anumit component esențial al dietei (dietele unilaterale sau artificiale, nutriția parenterală, sindroame de malabsorbție, utilizarea unor medicamente-antagoniști vitaminici***, și unele anomalii metabolice congenitale — *sindroamele de vitaminodependență*****.

---

* Sînt necesare determinări repetate, la intervale de 6 ore. Demonstrarea unei hipoglicemii (⩽50 mg%), îndeosebi asociată cu simptome specifice, în cursul deprivării alimentare, constituie și un important element de diagnostic pozitiv.

** Stimulează secreția de insulină.

*** De exemplu, HIN.

**** Acestea răspund la doze mari de vitamine (terapie megavitaminică). Ca exemple : vitamina B_6 în convulsiile piridoxinodependente, biotina în acidemia propionică ; vitamina B_1 în acidoza lactică (scăderea activității piruvat carboxilazei hepatice), encefalopatia subacută necrotizantă Leigh, cetoaciduria cu catenă ramificată (scăderea activității cetoaciddehidrogenazei), unele cazuri de leucinoză ; niacina în boala Hartnup. Mecanismele biochimice ale vitaminodependenței sînt încă neprecizate. S-a prezumat că vitamina sau cofactorul stabilizează o enzimă genetic deficitară sau facilitează interacțiunea cu substratul său (21).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre toate deficiențele vitaminice cunoscute în patologia umană, numai cele din grupul B au importanță în patologia neurologică ; absența lor afectează creierul, măduva spinării și/sau nervii periferici.

Tiamina, acidul nicotinic, piridoxina, acidul pantotenic și riboflavina joacă rol de coenzime în metabolismul hidrocarbonatelor, de care SNC depinde ca sursă principală de energie. Sînt coenzime esențiale pentru ciclul acizilor tricarboxilici și — în plus — tiamina este interesată în șuntul hexozo-monofosfat.

Deficitul lor produce perturbare în eliberarea de energie la nivel cerebral, perturbarea difuză a funcțiilor cerebrale și leziuni secundare neuronale.

1.4.2. DEFICITUL DE VITAMINĂ B_1

1.4.2.1. METABOLISMUL VITAMINEI B_1

Sursa de vitamină B_1 este, în principal, dietetică. Vitamina B_1 este larg răspîndită în alimente, dar este absentă în uleiuri, grăsimi, zahăr rafinat și în cantități reduse în cerealele decorticate. Este distrusă în mare parte prin fierbere. Tiaminazele prezente în unele alimente — pește proaspăt, scoici ș.a. — pot reduce conținutul de vitamină B_1 al dietei. Mici cantități pot fi sintetizate de flora din tractul gastrointestinal.

Rația dietetică recomandată este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6

Rația dietetică recomandată pentru o serie de vitamine-cofactori ai metabolismului cerebral*

Vîrsta	Acid ascorbic (mg/zi)	Acid folic (μg/zi)	Niacină (mg/zi)	Riboflavină (mg/zi)	Tiamină (mg/zi)	Vitamina B_6 (mg/zi)	Vitamina B_{12} (μg/zi)
0— 6 luni	35	50	5	0,4	0,3	0,3	0,3
6—12 luni	35	50	8	0,6	0,5	0,4	0,3
1— 3 ani	40	100	9	0,8	0,7	0,6	1,0
4— 6 ani	40	200	12	1,1	0,9	0,9	1,5
7—10 ani	40	300	16	1,2	1,2	1,2	2,0
SEX MASCULIN 11—14 ani	45	400	18	1,5	1,4	1,6	3,0
15—18 ani	45	400	20	1,8	1,5	2,0	3,0
SEX FEMININ 11—14 ani	45	400	16	1,3	1,2	1,6	3,0
15—18 ani	45	400	14	1,4	1,1	2,0	3,0
ÎN CURSUL SARCINII	60	800	+2	+0,3	+0,3	2,5	4,0
ÎN CURSUL LACTAȚIEI	80	800	+4	+0,5	+0,3	2,5	4,0

* *Sursa* : Food and Nutrition Board (după Rudman D., 23).

Scanned with OKEN Scanner

Necesarul de vitamină B_1 este crescut în :

- dietele bogate în hidrocarbonate ;
- pierderile crescute vitaminice (terapia diuretică, hemodializă, dializă peritoneală iterativă, diaree cronică) ;
- sindroamele de malabsorbție.

Absorbția intestinală se realizează prin mecanisme active și pasive. Capacitatea de transport în intestinul uman este limitată (aproximativ 5 mg/zi la adult, 7). Capacitatea de transport e redusă în sindroamele de malabsorbție, malnutriție, în deficitul de folați.

Depozitele corporale sînt reprezentate de mușchii scheletici ($\simeq 1/2$ din cantitatea totală), cord, ficat, rinichi și creier (80% sub formă de tiaminpirofosfat, 10% sub formă de tiamintrifosfat, restul ca tiamină sau tiamin monofosfat).

Metabolizarea comportă fosforilarea (sub acțiunea pirofosfatkinazei, fosforiltransferazei și pirofosfatazei) și inactivarea sub acțiunea transaminazelor.

Eliminarea se produce pe cale urinară (secreție tubulară ca tiamină, eliminare și ca derivați acetilați și alți produși de catabolism).

Funcțiile vitaminei B_1 la nivelul SNC constau în intervenția în metabolismul energetic al celulelor nervoase (este prezentă în cantități considerabile în SNC unde participă la metabolismul membranelor excitabile, 7) și în participarea la conducerea nervoasă.

1.4.2.2. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE DEFICITULUI DE VITAMINĂ B_1

La adult, deficitul de vitamină B_1 produce : neuropatie periferică, encefalopatia Wernicke și sindromul Korsakoff.

La copil, în ariile endemice, *beri-beri infantil* se manifestă printr-un tablou acut, incluzînd :

- manifestări cardiace (de insuficiență miocardică) și/sau
- manifestări neurologice : apatie, somnolență, iritație meningiană, mișcări coreiforme, rigiditate, opistotonus, convulsii și — în final — comă.

Baza manifestărilor neurologice o constituie edemul cerebral ; patogenia este necunoscută.

1.4.3. DEFICITUL DE NICOTINAMIDĂ (PELAGRA)

1.4.3.1. ETIOLOGIE

În forma endemică, producerea pelagrei se realizează prin deficit nutrițional de aminoacizi (în special de lizină și triptofan), niacină și vitamină B_6 (vitamina B_6 este implicată în transformarea triptofan → niacină).

Sub forme sporadice, pelagra apare ca manifestare secundară unor boli care afectează metabolismul triptofanului (sindromul carcinoid, boala Hartnup*).

---

* În boala Hartnup există o absorbție scăzută a mai mulți aminoacizi, inclusiv triptofanul.

Scanned with OKEN Scanner

1.4.3.2. TABLOU CLINIC

Tabloul complet include :

- dermatita (eritem, veziculație, ulcerații), cu dispoziție simetrică și prezentă în special pe tegumentele expuse la insolație ;
- diaree ;
- manifestări neuropsihice.

Manifestările neuropsihice constau, precoce, în insomnie, astenie, instabilitate, nervozitate, depresiune, sindroame psihotice, lentoare și ineficiența proceselor mentale, alterarea memoriei, reacții confuzional delirante și — în final — în apariția stării comatoase. La acestea se adaugă : interesare medulară (cordoanele posterioare și tracturile piramidale), polineuropatii, convulsii (rare), parkinsonism, nevrită optică sau retrobulbară, vertij, surditate și paralizii bulbare.

1.4.3.3. DATE HISTOPATOLOGICE

Anatomopatologic, în cazurile decedate, se observă modificări la nivelul :

- neuronilor motori centrali (tumefierea celulelor Betz, care au un aspect rotunjit, cu nuclei excentrici și pierderea granulațiilor cromatinice Nissl) ;
- neuronilor cerebeloși (celulele Purkinje) ;
- nucleilor paraventriculari ;
- coloanelor dorsale ale măduvei spinale (degenerescență simetrică afectînd în special fasciculele Goll și — mai puțin — a tracturilor corticospinale).

1.4.4. DEFICITUL DE VITAMINĂ B_{12} ȘI/SAU FOLAȚI

La sugar s-au descris apatie și regresie în dezvoltarea psihomotorie și somnolență (23).

1.4.5. DEFICITUL DE VITAMINĂ C (SCORBUTUL)

Manifestări neurologice au fost semnalate la copil, în special între 6—24 luni și sînt nespecifice. Rareori, simptomatologia neurologică are ca bază producerea de hematoame subdurale și/sau intracerebrale (vezi vol. I, cap. 3.1.2.5 A).

1.4.6. DEFICITUL DE CARNITINĂ (VITAMINĂ B_T, VITAMINĂ B_7)

În patologia umană a fost descris deficitul unor enzime implicate în metabolismul carnitinei, cu deficiență secundară a carnitinei. De aceasta par să fie legate o serie de manifestări neurologice de encefalopatie acută, inclusiv confuzie mentală.

Scanned with OKEN Scanner

1.5. COMELE PRIN SUFERINȚĂ CEREBRALĂ DIFUZĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ CA URMARE A UNOR AFECȚIUNI CU LOCALIZARE PRIMITIVĂ EXTRACEREBRALĂ

1.5.1. COMELE HEPATICE

Tulburările de conștiență sînt o caracteristică frecventă a tabloului insuficienței hepatice, indiferent dacă evoluția acesteia este acută și autolimitată sau cronică.

1.5.1.1. ETIOLOGIE

Din punct de vedere etiologic (tabelul 7), coma hepatică poate apare în următoarele 3 situații:

- în evoluția hepatopatiilor acute de etiologie virală (hepatita virală acută fulminantă, cel mai adesea produsă de virusul hepatitic B) sau toxică;
- în evoluția hepatopatiilor cronice (cirozele hepatice);
- ca o complicație a shunturilor venoase portosistemice.

Tabelul 7

Etiologia comelor hepatice

A. *Hepatopatii acute*

a) *Infecțioase*

1. De etiologie virală:
   - hepatita virală B cu necroză hepatică masivă („hepatitis fulminans");
   - hepatita non A — non B
2. De etiologie bacteriană: hepatite septice, produse în general, de germeni Gram negativi (E. coli în special)

b) *Toxice-medicamentoase*

1. Prin mecanism de toxicitate directă (toxice sistemice sau care sînt convertite în ficat în metaboliți toxici: CCl_4, tricloretilena, P, Amanita phalloides, Acetaminofen ș.a.)
2. Prin mecanism de idiosincrazie medicamentoasă: halothan, HIN, α-metil DOPA ș.a.
3. Hepatita alcoolică

B. *Hepatopatii cronice*

a) *Ciroze postnecrotice* (macronodulare)

1. Postvirale (virus hepatitic B, non A—non B, infecții neonatale cu virus citomegalic ș.a.)
2. Postinfecții bacteriene: bruceloza
3. După infestații parazitare: schistosomiaza, clonorchiaza, toxoplasmoza
4. De etiologie toxică: P, As, Amanita, α-metil DOPA, oxifenisatin, boala venooclusivă (alcaloizi pirolidizinici)
5. Metabolice: DHL, galactozemie congenitală, intoleranță ereditară la fructoză, glicogencze, tirozinemia ereditară, deficitul de α-1-antitripsină.

b) *Ciroze nutriționale:* ciroza alcoolică (ciroza micronodulară, ciroza portală Laënnec)

c) *Ciroze biliare*

1. Ciroza biliară primară
2. Ciroze biliare secundare
   - obstrucției căilor biliare extrahepatice: atrezia căilor biliare extrahepatice, chist de coledoc ș.a. malformații ale căilor biliare principale;
   - obstrucției căilor biliare intrahepatice: atrezia căilor biliare intrahepatice, fibroza chistică de pancreas ș.a.

C. *Șunturi portocave*

a) *Sindroame de hipertensiune portală*

1. De cauze presinusoidale; malformații ale venei porte, tromboza venei porte, cavernom portal ș.a.
2. De cauze parasinusoidale: în general în cirozele hepatice.

b) *Chirurgicale*

Scanned with OKEN Scanner

A. *Comele din insuficiența hepatică cronică.* Modificările neurologice din insuficiența hepatică cronică au fost legate de *hiperamoniemie*, care constituie o perturbare umorală constantă. Hiperamoniemia se poate realiza în hepatopatiile cronice prin două mecanisme :

- existența șunturilor portocave, care conduc la șuntarea mecanismelor de detoxifiere hepatică („ciclul ureogenetic", prezentat în fig. 8) ;
- suferința hepatocelulară și/sau necroza hepatocelulară care diminuează eficiența ciclului ureogenetic.

Ambele circumstanțe au ca rezultat comun faptul că substanțele toxice absorbite din intestin nu sînt metabolizate la nivel hepatic, creîndu-se posibilitatea acumulării lor în sînge (hiperamoniemia). Ca o consecință a hiperamoniemiei, se realizează creșterea concentrației de NH_4^+ la nivelul creierului (NH_4^+ pătrunde rapid din sînge în creier în cantități direct proporționale concentrației din sînge).

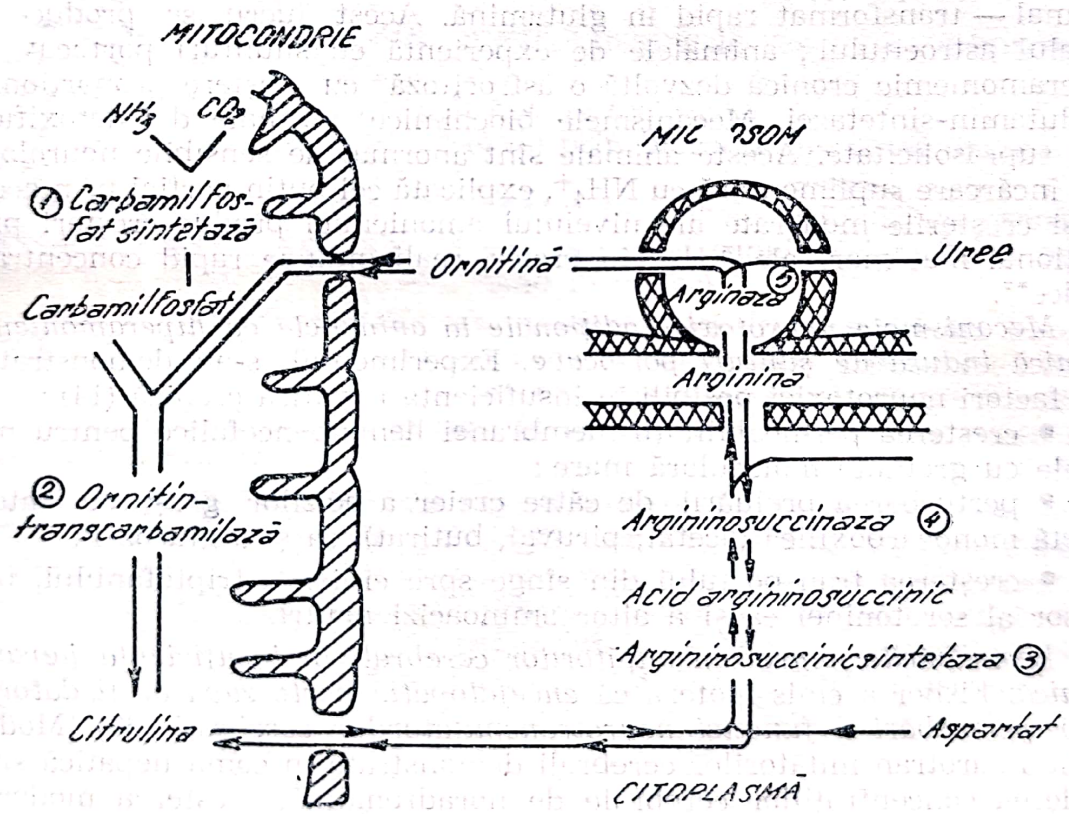


Fig. 8 — Ciclul ureogenetic (după D. Levin, 9).
①→⑤ Enzime deficitare în anomaliile ereditare ale ciclului ureei.

Efectele creșterii concentrației amoniului în creier sînt multiple :

- acțiune toxică directă — interferența cu pompa de Cl^-, înlocuirea K^+ intracelular prin ionul NH_4^+ cu afectarea secundară a ATP-azei Na^+—K^+ dependente ;
- interferența cu metabolismul energetic al creierului, similară cu hipoxia cerebrală severă (modificări constante, deși nespecifice) în comele

Scanned with OKEN Scanner

hepatice sînt scăderea preluării O_2 de către creier, ca și alterarea metabolismului intermediar al glucozei).

Mecanismele cerebrale de detoxifiere a NH_4^+.

În mod normal, NH_4^+ ia naștere în creier ca urmare a produselor de dezaminare ; concentrația NH_4^+ în creier este totdeauna mai mare decît în sînge. Mecanismele biochimice de detoxifiere sînt prezentate în fig. 9.

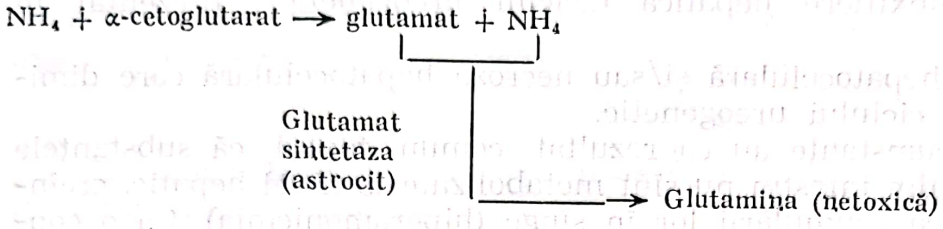


Fig. 9 — Mecanismele cerebrale de detoxifiere a amoniului (după F. Plum și J. Posner, 14).

Practic, tot amoniacul pătruns din sînge în creier, este — în mod normal — transformat rapid în glutamină. Acest lucru se produce la nivelul astrocitului ; animalele de experiență cu shunturi portocave și hiperamoniemie cronică dezvoltă o astrocitoză* cu creștere proporțională a glutamin-sintetazei. Mecanismele biochimice normale de detoxifiere sînt suprasolicitate. Aceste animale sînt anormal de sensibile neurologic la o încărcare suplimentară cu NH_4^+, explicată cel puțin parțial prin aceea că și creșterile moderate ale nivelului amoniemiei produc creșteri proporțional mai mari ale NH_4^+ în creier, realizîndu-se rapid concentrații toxice**.

Mecanismele neurotoxice adiționale la animalele cu hiperamoniemie cronică indusă de șunturi portocave. Experimental, s-au demonstrat și alți factori neurotoxici posibili în insuficiența hepatică cronică (14) :

- creșterea permeabilității membranei hematoencefalice pentru molecule cu greutate moleculară mare ;
- perturbarea preluării de către creier a acizilor grași cu catenă scurtă monocarboxilică (acetat, piruvat, butirat), ca și a glucozei ;
- creșterea transportului din sînge spre creier a triptofanului, precursor al serotoninei ca și a altor aminoacizi neutri.

Perturbările neurotransmițătorilor cerebrali în insuficiența hepatică cronică. Fisher a emis ipoteza că *encefalopatia porto-cavă ar fi datorată unor perturbări a funcției neurotransmițătorilor cerebrali* (67). Modificările neurotransmițătorilor cerebrali demonstrate în coma hepatică sînt : scăderea concentrațiilor cerebrale de noradrenalină, creșterea moderată a concentrației de serotonină*** și creșterea concentrației de octopamină. *Octopamina acționează ca fals neurotransmițător cerebral,* perturbînd funcționalitatea sistemelor neuronale.

---

* Modificările neurologice cele mai importante la examenul anatomopatologic al bolnavilor decedați în comă hepatică sînt creșterea astrocitelor de tip Alzheimer VI (55).

** Produsă pe plan clinic, aceasta explică rolul factorilor precipitanți în determinarea encefalopatiei portocave.

*** Administrarea de metionină la bolnavii cu shunturi portosistemice precipită apariția stuporului sau comei, chiar în absența hiperamoniemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Plasma bolnavilor cu encefalopatie portocavă conține nivele crescute de tirozină, glutamat, aspartat, metionină* și alți aminoacizi aromatici și ramificați. Tirozina se crede că ar contribui la creșterea producției cerebrale de octopamină.

Valoarea explicativă a ipotezei patogenice emise de Fisher este limitată însă de constatarea că injectarea intraventriculară a octopaminei la animalul de experiență nu dă modificări asemănătoare comelor hepatice din patologia umană.

Factorii precipitanți ai comei hepatice. În producerea encefalopatiei la bolnavii cu insuficiență hepatică cronică și șunturi portocave sînt implicate, deseori, evenimente precipitante, care pot fi astfel sintetizate din punct de vedere patogenic :

a) situații care conduc la creșterea încărcării circulației cu substanțe de catabolism azotat (dietele hiperproteice, sîngerările gastrointestinale, infecțiile**, stressul operator ș.a.) ;

b) utilizarea de medicamente deprimante ale SNC ;

c) utilizarea unor diuretice ca acetazolamida, care acționează prin mecanisme multiple :

- creșterea concentrației de NH_4^+ în sîngele venei renale (hipokaliemia crește producția renală de amoniu) ;
- creșterea nivelului CO_2 la nivelul creierului ;
- alterarea oxigenării cerebrale prin blocarea disocierii oxihemoglobinei ;
- creșterea raportului NH_3/NH_4^+ în sîngele sistemic, ca urmare a alcalozei hipokaliemice (NH_3 poate trece mai rapid bariera hematoencefalică și se poate acumula mai rapid în creier).

Alte mecanisme posibile ale encefalopatiei din insuficiența hepatică cronică. În ultimul timp sînt avansate și alte ipoteze patogenice ; astfel, ficatul se crede că produce substanțe care sînt esențiale pentru metabolismul cerebral normal și care în insuficiența hepatică ar putea avea concentrații reduse.

B. *Coma din insuficiența hepatică acută.* Coma din insuficiența hepatică acută este expresia suferinței cerebrale difuze, dar mecanismele patogenice sînt, în prezent, mai puțin bine precizate. La bolnavii care au decedat în comă hepatică survenită în insuficiența hepatică acută sau în puseele de acutizare ale unei boli hepatice subacute, examenul anatomopatologic evidențiază edem cerebral acut, uneori cu semne de hernie transtentorială sau de hernie a amigdalelor cerebeloase.

1.5.1.3. TABLOU CLINIC

A. *Coma din insuficiența hepatică cronică.* Pînă în stadiile finale, cînd apar semne de leziune a trunchiului cerebral, semnele clinice sînt superpozabile peste acelea ale altor come metabolice.

---

* Mijloacele terapeutice care realizează normalizarea concentrației aminoacizilor plasmatici (hemoperfuzia încrucișată, detoxifierea cu ficat de babuin ș.a.) au efecte favorabile, *tranzitorii*, asupra stării comatoase.

** Cele mai frecvente infecții la bolnavii cu insuficiență hepatică cronică și care precipită instalarea comei hepatice sînt pneumoniile, infecțiile tractului urinar și peritonita.

Scanned with OKEN Scanner

La debut, pot exista modificări comportamentale : apatie, delir, manie. Acestea sînt urmate de amnezie, confuzie, stupor, care evoluează rapid spre stare comatoasă. Hiperpneea este constantă (biologic, se demonstrează prezența alcalozei respiratorii, Pa $CO_2 \downarrow$).

Pupilele sînt miotice, dar reacționează la lumină. Reflexele oculocefalice și oculovestibulare sînt, în general, prezervate (deși pot exista nistagmus sau anomalii ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari).

În stadiile precoce (stările precomatoase) se notează frecvent asterixis și spasm opozițional, deseori bilateral.

În stadiile profunde ale comei se întîlnesc anomalii de postură (rigiditate de decorticare sau de decerebrare, flacciditate), semne de afectare a tracturilor corticospinale (ROT vii, semnul Babinski bilateral) și, mai rar, convulsii sau semne neurologice focale.

Semnele de afectare a trunchiului cerebral se întîlnesc în stadiile finale, fiind considerate semne de prognostic defavorabil : absența răspunsurilor pupilare, a reflexelor oculovestibulare și tulburările de ritm respirator.

Tabloul neurologic, în sine, este destul de nespecific, fiind similar cu acela întîlnit în comele uremice din insuficiența respiratorie cronică și alte forme de suferință metabolică cerebrală.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv al comei hepatice din cadrul insuficienței hepatice cronice se stabilește pe următoarele criterii :

- tabloul clinic ;
- semnele bolii hepatice evolutive (icter, angioame — „steluțe vasculare“ —, hepatosplenomegalie, ascită, sindrom hemoragic, foetor hepatic) ;
- datele paraclinice :

— hiperamoniemia ;

— alcaloza respiratorie ;

— hipoglicemia (frecventă și explicată prin reducerea depozitelor de glicogen hepatic) ;

— semnele de laborator ale bolii hepatice evolutive (sindrom citolitic, sindrom de retenție biliară, sindrom de insuficiență hepatocelulară ș.a.) ;

— puncția lombară care evidențiază nivele crescute de α-cetoglutarat și glutamină) ;

— EEG (care prezintă încetinirea progresivă a ritmului, activitate lentă debutînd simetric în lobii frontali și extinzîndu-se posterior pe măsură ce coma se adîncește ; în general sînt prezente unde ample, lente, de 2—5 c/sec., dar și unde trifazice, considerate specifice, după cum reiese din figura 10).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu :

- afecțiunile psihiatrice la debut ;
- efectele datorate terapiei (sedative, tranchilizante, narcotice, terapia diuretică ș.a.) ;
- comele prin leziuni supratentoriale, în cazul existenței de semne neurologice focale.

Variante clasice ale encefalopatiei hepatice. a. *Degenerescența hepatocerebrală cronică progresivă* (7). Se poate dezvolta la bolnavii cu he-

Scanned with OKEN Scanner

patopatii cronice stabilizate sau în cazul anastomozelor portocave chirurgicale și se manifestă prin declin lent progresiv al funcției mentale, simptome psihiatrice, semne de ataxie cerebeloasă, tremor, coreoatetoză. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte suferințe neurologice și, în primul rînd, cu boala Wilson.

Fig. 10 — Comă hepatică. Înregistrare EEG. Copil în vîrstă de 16 ani. Hipersincronie lentă difuză, cu apariția sporadică de unde trifazice (în chenar se văd două asemenea descărcări).

b. *Mielopatia* (7). Semnele clinice de mielopatie (spasticitate, hiperreflectivitate osteotendinoasă la membrele inferioare, asociată sau nu cu tulburări senzitive sau sfincteriene) pot antedata la bolnavii cu hepatopatii cronice instalarea tabloului encefalopatiei hepatice clasice (uneori cu intervale de cîteva luni).

B. *Coma hepatică în hepatopatiile* acute (sinonim : „hepatitis fulminans", necroza hepatică masivă).

Coma hepatică se întîlnește în hepatitele infecțioase (îndeosebi cu virus B), dar și în hepatitele alcoolice* și alte hepatite toxice (vezi tabelul 7).

Tabloul clinic și paraclinic. Este dominat de semnele de insuficiență hepatică (icter intens, ficatul se micșorează rapid**, foetor hepatic, ascită, edeme, manifestări hemoragice ; nivelele bilirubinemiei cresc rapid, iar timpul de protrombină este prelungit) și de semnele de encefalopatie (confuzie, dezorientare, somnolență, evoluînd spre comă). Mortalitatea este foarte mare (peste 80% în cazurile care au atins stadiul de comă profundă), dar — îndeosebi la copil — supraviețuitorii pot beneficia de vindecarea completă clinică, biochimică și histologică.

---

* Ficatul este mărit de volum, sub tensiune. Se notează febră, icter, ascită. Evoluția hepatitei toxice alcoolice poate fi fatală ; hemoragia digestivă și encefalopatia hepatică sînt frecvente. Hepatita alcoolică poate fi întîlnită în alcoolismul cronic al adolescentului.

** Atrofie hepatică acută.

1.5.2. COMA UREMICĂ

1.5.2.1. DATE GENERALE

Alterarea stării de conștiență este întîlnită destul de frecvent la copilul cu insuficiență renală acută sau cronică. Patogenia disfuncției cerebrale în aceste cazuri pare multifactorială, după cum o demonstrează cercetările experimentale mai recente (101).

Denumirea de „comă uremică" este improprie, deși — prezumtiv — elementul esențial patogenic al encefalopatiei din insuficiența renală acută și cronică pare a fi creșterea generală a permeabilității barierei hematoencefalice și membranelor celulare ; aceasta ar permite difuziunea în țesutul cerebral a unei (sau unor) substanțe neurotoxice dializabile, aspect susținut și de utilizarea tehnicilor de epurare extrarenală (hemodializa, dializa peritoneală), care ameliorează spectaculos manifestările neurologice ale sindromului uremic.

1.5.2.2. ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE (IRA) ȘI CRONICE (IRC) LA COPIL

Frecvența insuficienței renale cronice la copil este apreciată la 9—13 cazuri/1 000 000 populație infantilă (Zoellner și colab.), cu un număr de cazuri noi cifrate la 1—2 și chiar 4—5 cazuri/1 000 000 populație infantilă (Broyer).

În 50% din cazuri, debutul bolii renale primitive care conduce la IRC se produce sub 5 ani ; cazurile cele mai numeroase de IRC se înregistrează însă la grupa de vîrstă 10—16 ani (2/3 din bolnavi).

IRC la copil este produsă de 5 categorii de cauze, cu pondere aproximativ egală, înfățișate în tabelul 8.

Tabelul 8

Etiologia IRC la copil

1. *Nefropatiile glomerulare primtive și secundare*

   Hialinozele glomerulare segmentare și focale
   Glomerulopatiile din bolile de sistem („bolile țesutului conjunctiv")
   Glomerulonefritele membrano-proliferative
   Glomerulonefritele proliferative endo- și extra- capilare ș.a.

2. *Nefropatiile ereditare*

   Nefronoftizia familială
   Cistinoza
   Oxaloza
   Boala polichistică renală
   Acidozele tubulare renale primitive
   Sindroamele nefrotice congenitale
   Sindromul Alport

3. *Hipoplaziile renale*

   Hipoplazia segmentară (asociată, de obicei, cu hipertensiune arterială severă)
   Hipoplazia oligonefronică
   Hipoplazia cu displazie renală

4. *Uropatiile malformative**

Obstrucția tractului urinar inferior
Refluxul vezicoureteral persistent și masiv
Megaureterul bilateral fără reflux ș.a.

5. *Nefropatiile vasculare*

Sindromul hemolitic-uremic
Necroza corticală bilaterală
Tromboza venelor sau arterelor renale.

* De obicei sînt asociate cu infecții ale tractului urinar, trenante sau recidivante și pielonefrită cronică.

În ceea ce privește IRA, lipsesc date precise cu privire la frecvența acesteia la categoriile de vîrstă pediatrică ; subliniem faptul că ea poate apare în evoluția a numeroase afecțiuni extrarenale ale copilului (între care șocul hipovolemic din sindroamele de deshidratare acută este cel mai frecvent întîlnit), ca și în evoluția oricărei nefropatii acute (glomerulonefrita acută postinfecțioasă, pielonefrita acută, sindrom hemolitic uremic ș.a.), cu evoluție rapid progresivă (glomerulonefritele rapid progresive) sau cronice întîlnite în pediatrie („insuficiența renală actuală"). Tabelul 9 înfățișează sintetic cauzele de IRA la copil.

Tabelul 9

Etiologia IRA la copil

I. *Insuficiența renală acută de cauze „prerenal"*	Șocul hipovolemic (hemoragii, deshidratare acută, arsuri, obstrucții ale tractului gastrointestinal, peritonită)
	Hipoxia severă
	Șocul infecțios (în special septicemii cu germeni Gram negativi)
	Hipotensiune neurogenă
	Tromboza venelor sau arterelor renale (embolia)
	Insuficiența cardiacă severă
II. *Insuficiența renală acută de cauze renale*	Sindromul hemolitic uremic
	Glomerulopatii acute severe
	Afecțiuni tubulointerstițiale produse de substanțe nefrotoxice* sau de etiologie infecțioasă
	Obstrucția nefronilor inferiori prin precipitarea hemoglobinei (hemolize intravasculare brutale), mioglobină („crush syndrome"), de alți metaboliți endogeni (acid uric, bilirubină) sau de substanțe exogene (cristale de sulfamidă)
III. *Insuficiența renală acută de cauze „postrenale"*	Obstrucția tractului urinar prin calculi, cheaguri de sînge, puroi
	Obstrucție urinară joasă (subvezicală) brutală : calcul, corp străin
	Întreruperea brutală a continuității anatomice a tractului urinar inferior în traumatismele perineale severe
	Obstrucția stomei ureterale (în caz de ureterostomie pentru uropatie obstructivă).

* *Substanțe nefrotoxice (după R. W. Winters).*
I. *Chimioterapice și antibiotice :* meticilină, sulfamide, colistină, aminoglicozide, cefalosporine.
II. *Toxice exogene :* metale grele (Pb, Hg, As, Bi, Cd, Au, Ag, U) solvenți organici (CCl_4, cloroform, metanol, toluen, etilenglicol), toxine vegetale (Amanita phalloides), pesticide (organoclorurate), acidul oxalic, KCl, cantarida ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

15.2.3. PATOGENIA ȘI FIZIOPATOLOGIA MANIFESTĂRILOR NEUROLOGICE ÎN IRA ȘI IRC LA COPIL

Encefalopatia uremică. Mecanismele sale de producere rămîn insuficient precizate, neexistînd corelații strînse și precise, între manifestările clinice și anomaliile biologice din uremie (în special cu gradul azotemiei și acidozei).

Dimpotrivă, encefalopatia se corelează mai degrabă cu ritmul de constituire a uremiei, severitatea sa putînd fi mai mare într-o insuficiență renală acută, comparativ cu insuficiența renală cronică, în care azotemia este însă mai importantă.

Beneficiul cert al hemodializei asupra encefalopatiei uremice tinde a incrimina în producerea encefalopatiei acumularea unor substanțe micromoleculare hidrosolubile, cu efect toxic asupra sistemului nervos. Dintre acestea, acizii organici par a juca rolul cel mai important. Ei alterează, pe de o parte, capacitatea de „depurare" de către celulele gliale a SNC, iar pe de altă parte acționează ca neurotransmițători (acidul homovanilic, acidul 5-hidroxi-indolacetic). Penetrarea acestora în SNC pare facilitată de alterarea permeabilității la nivelul barierei sînge-creier. Se demonstrează de asemenea diminuarea activității unor sisteme enzimatice cum sînt transaminazele, dehidrogenazele, decarboxilazele, 5-nucleotidaza, ATP-aza care par în mod special sensibile față de acumularea de acizi fenolici și aminele alifatice sau aromatice. Diminuarea activității ATP-azice ar explica apariția fenomenelor de transmineralizare de la nivelul membranei neuronale. Sub aspect funcțional, cele mai constante modificări cerebrale constatate, rezidă în diminuarea transmiterii sinaptice și reducerea metabolismului cerebral (consum de oxigen diminuat, reducerea glicolizei, ca și a ratei de utilizare a fosfaților macroergici, situație de altfel similară aceleia din coma hipoglicemică, encefalopatia porto-sistemică, hipertensiunea intracraniană, anestezie etc.).

Sub aspect morfologic, s-au putut evidenția leziuni de demielinizare și necroză, datorate probabil unor infarcte lacunare legate de hipertensiunea arterială, precum și leziuni degenerative neuronale, în special în stratul granular din cerebel. Din contră, edemul cerebral nu apare în uremie în mod obișnuit.

Din punct de vedere clinic, encefalopatia uremică se traduce printr-un număr de manifestări psihice și motorii după cum urmează :

1. *Modificări psihice.* Primele semne în ordinea apariției constau de regulă în depresia senzoriului (diminuarea „stării de alertă"), apatie, diminuarea capacității de concentrare, atenției și memoriei. Ulterior, apar tulburări de orientare temporo-spațială, tulburări perceptuale (malidentificare de persoane și obiecte), iluzii și veritabile halucinații. În această perioadă bolnavul poate fi agitat, vorbește uneori incoerent, sau poate fi apatic, aparent obosit și preocupat. Aceste manifestări sînt în mod caracteristic variabile, bolnavul avînd scurte perioade de luciditate, cu performanțe psihice adecvate.

În măsura progresiunii insuficienței renale spre uremia terminală, bolnavul devine franc comatos, traversînd diferitele stadii ale comei uremice.

2. *Manifestările motorii :*

a) *„Asterixis".* Sub acest nume (derivat din grecescul „sterigma" care înseamnă „fără suport") se descriu mișcările de lateralitate (unul către altul) ale degetelor, ce se obțin cu o latență de aproximativ 30 secunde, după ce bolnavului i se cere să țină membrele superioare în hiperextensie la nivelul coatelor și articulațiilor radiocarpiene, cu degetele întinse. Aceste mișcări rapide asimetrice și de mică am-

Scanned with OKEN Scanner

plitudine constituie un indicator precoce și sensibil în encefalopatia uremică (deși ele pot apare și în alte encefalopatii metabolice). Ele nu reprezintă mișcări involuntare, ci scurte perioade de pierdere a tonusului postural segmentar, al unor grupe musculare, așa cum se dovedește electromiografic (scurte perioade de inactivitate electrică musculară coincizînd cu pierderea tonusului segmentar, urmate de o contracție care restabilește postura).

b) *„Flapping"*-ul coincide și are o semnificație similară cu aceea a „asterixis"-ului, traducîndu-se clinic prin mișcări rapide și aritmice de flexie-extensie în articulațiile metacarpofalangiene și radiocarpiene.

Atît „asterixis" cît și „flapping" apar concomitent cu depresia senzoriului, motiv pentru care se admite că la baza producerii lor stă o disfuncție nervos centrală neprecizată încă.

c) *Tremorul* este de asemenea un semn precoce de encefalopatie, fiind evidențiabil atît în mișcare (de acțiune), cît și în cazul fixării mîinii în hiperextensie (de postură).

d) *Modificări de tonus.* În stadiile precoce de uremie, tonusul muscular este crescut, uneori asimetric, determinînd anomalii ale mișcărilor de precizie, și mersului. Ele se datoresc depresiei mecanismelor corticale inhibitorii asupra trunchiului cerebral. Tardiv, poate apare o atitudine „de decorticare" (membre superioare în flexie, membre inferioare în extensie) sau mai rar, postura „de decerebrare" (extensia tuturor membrelor). Un număr dintre bolnavi pot fi însă hipotoni, pot prezenta hemipareze și asimetrie de reflexe osteotendinoase (reversibile după dializă). Hiperkaliemia de însoțire a uremiei poate determina o tetraplegie flască, ce simulează o polineuropatie motorie acută.

Tetania manifestă (spasmul carpopedal) sau latentă (semnul Trousseau etc.), nu sînt rare în uremie, traducînd descărcările neuronale anormale la nivelul nervilor periferici. În mod obișnuit tetania din uremie nu răspunde la administrarea de calciu și apare chiar și în acidoză, care inhibă de regulă tetania hipocalcemică.

e) *Mioclonііle multifocale* sînt contracții musculare grosolane ce apar brusc, simetric sau asimetric, interesînd grupe musculare diferite de la un moment la altul, cu predominanță la față și membrele superioare. Uneori au caractere de mișcare coreică sau balism. Ele indică o encefalopatie severă, survin o dată cu stuporul sau coma și se datoresc hiperexcitabilității corticale.

f) *Convulsiile* constituie în uremie manifestări tardive (preterminale) fiind prezente în 1/3 din cazuri. Ele îmbracă aspectul crizelor motorii majore, crizelor focale, sau aspectul de epilepsie parțială continuă (convulsii motorii focale recurente, cu conștiență păstrată, putînd interesa fața sau membrele).

Mecanismul producerii acestora este insuficient precizat, deși reducerea pragului convulsivant este certă. Ele sînt distincte față de convulsiile din encefalopatia hipertensivă din mai multe puncte de vedere (de altfel cele două situații pot coexista).

Astfel, absența hipertensiunii, retinopatiei hipertensive, edemului papilar, a unor semne focale de disfuncție cerebrală (afazie, cecitate corticală), permit eliminarea ușoară a unei encefalopatii hipertensive. Convulsiile la care ne referim aici nu par legate nici de „intoxicația" cu apă și nici de hipertensiune, putînd să apară și după dializă („sindrom de dezechilibru" : vezi mai jos). Ele au o semnificație importantă de diagnostic în encefalopatia uremică, în care coexistă semne de depresie cerebrală și semne de hiperexcitabilitate, spre deosebire de alte encefalopatii metabolice.

g) Prezența *semnelor meningeale* (Kernig I apare în 1/3 din cazuri), pleiocitozei (aproximativ 1/2 din cazuri), ca și albuminorahiei de peste 0,60 g/l, sînt manifestări datorate alterării permeabilității LCR-creier.

Fiziopatologic, principalele caracteristici ale metabolismului cerebral în coma uremică sînt :

- reducerea consumului de O_2 al creierului (similară cu situația din multe encefalopatii metabolice la copil), dar nu există un paralelism strict cu severitatea tulburărilor de conștiență ;
- nivelele fosfaților macroergici cerebrali rămîn normale sau sînt chiar ușor crescute ;

Scanned with OKEN Scanner

• glicoliza aerobă ca și utilizarea energiei biologice la nivel cerebral sînt însă anormale, scăzute ;

• scăderea fluxurilor neuronale transmembranare de Na^+ și K^+, scăderea activității ATP-azei K^+ dependente.

1.5.2.4. TABLOUL CLINIC AL ENCEFALOPATIEI UREMICE

A. *În IRC*. Cînd coma uremică se instalează rapid, deseori există la debut delir florid (agitație zgomotoasă, iluzii și halucinații).

În mod obișnuit, tulburările de conștiență sînt progresive (apatie, somnolență, confuzie mentală, stupor, comă). Se notează, concomitent, hiperpnee acidotică, foetor uremic, hiperactivitate musculară, tremor și asterixis în fazele precoce, iar în stadiile avansate ale comei paratonie, semne neurologice focale, convulsii (mioclonii multifocale sau convulsii generalizate). Semnele pupilare sau oculomotorii sînt, în general, absente. Poate exista, rareori, meningită aseptică, care se traduce prin prezența sindromului meningian (vezi mai sus).

B. *În IRA*. Anomaliile neurologice sînt, de asemenea, frecvente, dar unele sînt în relație cu etiologia IRA (ex. : șocul hipovolemic, intoxicațiile acute ș.a.).

La bolnavul nedializat, se notează apatie, somnolență, confuzie, dezorientare. Aceste tulburări ale stării de conștiență se însoțesc de asterixis și agitație motorie. Există frecvent mioclonii multifocale și/sau convulsii generalizate. Coma este, de obicei, un eveniment preterminal.

Trebuie avute în vedere și alte cauze posibile de perturbare a conștienței la bolnavul cu IRA :

• anomaliile electrolitice (și, în special, stările hipoosmolare, „intoxicația cu apă") ;

• utilizarea concomitentă a unor medicamente cu acțiune sedativă asupra SNC (medicamente anticonvulsivante, de exemplu).

1.5.2.5. DATE PARACLINICE

Elementul esențial este sindromul umoral, biochimic determinat de întreruperea funcțiilor nefronice și incapacitatea rinichiului de a-și exercita funcțiile homeostatice : sindromul de retenție azotată, acidoza metabolică și variate anomalii hidroelectrolitice (hipoosmolaritate, hiponatremie, hiperkaliemie, hipermagneziemie, hiperfosfatemie, creșterea sulfaților anorganici, hipocalcemie).

EEG înfățișează un tablou de suferință cerebrală difuză ; în condițiile unei stări hipoosmolare, examenul fundului de ochi prezintă aspect de edem papilar și stază venoasă retiniană.

1.5.2.6. DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul pozitiv al encefalopatiei uremice se face pe baza tabloului clinic și paraclinic discutat anterior.

Diagnosticul diferențial comportă eliminarea altor cauze posibile ale disfuncției cerebrale :

• alte cauze de acidoză metabolică (diabetul zaharat, acidoza lactică, intoxicațiile exogene) ;

Scanned with OKEN Scanner

• „intoxicația cu apă" prin greșeli terapeutice la bolnavul oligoanuric ;

• manifestările de encefalopatie hipertensivă care pot surveni în insuficiența renală acută și cronică ;

• intoxicația cu penicilină la bolnavul oligoanuric (dozele mari de penicilină pot provoca la acești bolnavi anomalii neurologice : delir, asterixis, mioclonii, 7).

1.5.2.7. COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE ALE DIALIZEI ȘI TRANSPLANTULUI RENAL

A. *Complicațiile dializei.* 1. *„Sindromul de dezechilibru"* consecutiv dializei, este determinat de scăderea brutală a osmolarității extracelulare (ca urmare a reducerii rapide a concentrației ureei), cu apariția unei stări de hiperhidratare celulară și edem cerebral. Frecvența sa atinge 8% din numărul ședințelor de dializă și se traduce prin cefalee, grețuri, crampe musculare, iritabilitate, obnubilare, delir sau convulsii. Examenul de fund de ochi confirmă hipertensiunea intracraniană, determinată prin edem cerebral acut, evidențiind edem papilar. EEG evidențiază anomalii lente difuze. Sub aspect terapeutic, manitolul și albumina umană se dovedesc eficace.

2. *Hematomul subdural* (cu evoluție acută sau cronică) apare consecutiv dializei ca urmare a utilizării anticoagulantelor. Manifestările constau în somnolență, semne de hipertensiune intracraniană, cefalee, vărsături, febră, comă. Explorările utile în acest scop sînt : examenul fundului de ochi, radiografia de craniu, echotomografia, angiografia, EEG și puncția subdurală.

3. *Encefalopatia Wernike* se traduce printr-o triadă caracteristică : oftalmoplegie bilaterală, mers ataxic și stare confuzională. Ea pare legată de scăderea nivelelor serice de acid folic și niacină (vitamină PP), obligînd din punct de vedere terapeutic la suplimentarea acestora. Clinic, aceasta este identică encefalopatiei sinonime din alcoolismul cronic, care însă este legată de carența de tiamină și se însoțește de leziuni anatomopatologice localizate în talamus, corpii mamilari, cerebel și regiunea periapeductală a trunchiului cerebral.

4. *„Dialisis dementia"* reprezintă o encefalopatie progresivă caracterizată prin tulburări de limbaj, demență, mioclonii, grimase, „asterixis" (vezi anterior) și convulsii. Aceasta apare după dializă cronică și nu este ameliorată prin transplant renal. EEG evidențiază un aspect distinct : unde lente difazice, multifocale (banda delta), întrerupte de complexe de voltaj înalt, sincrone, constînd în unde și vîrfuri trifazice, lente ascuțite. LCR este normal.

Patogenia acestor anomalii rămîne neexplicată, putînd uneori să apară și fără relație cu dializa (la cîteva săptămîni după transplantul renal, de exemplu).

Întrucît leziunile histopatologice cerebrale lipsesc sau nu sînt caracteristic, a fost incriminat rolul dezechilibrului cerebral în unele oligoelemente (creșterea concentrației de staniu, diminuarea concentrației de rubidiu, intoxicație cu aluminiu din apa utilizată la prepararea lichidului de dializă ș.a.).

Scanned with OKEN Scanner

B. *Complicațiile neurologice ale transplantului renal.* 1. Tumorile cerebrale. S-a constatat că transplantul renal crește riscul tumorilor cerebrale limforeticulare (reticulosarcoame) de 35 de ori față de riscul similar în populația generală.

Fenomenul pare cel puțin curios, ținînd seama de absența sistemului limfatic la nivel cerebral. Rolul terapiei imunosupresive necesară consecutiv transplantului se exclude întrucît acest tip de tumori cerebrale nu apar mai frecvent în condițiile în care imunosupresia se face pentru alte motive decît transplantul renal. Au fost avansate pentru explicarea acestui fenomen un număr de ipoteze ce necesită însă confirmare : stimularea antigenică susținută datorită grefei, depresia mecanismelor de „supraveghere" imunologică, proliferarea virusurilor oncogene etc.

Aceste tumori cerebrale se dezvoltă între 5 și 46 de luni după transplant renal și se traduc clinic prin semne de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar și rareori prin convulsii. O caracteristică, de altfel cunoscută în acest tip tumoral, este remarcabila radiosensibilitate, cu supraviețuire după tratament care poate atinge uneori 3—5 ani.

2. *Infecțiile sistemului nervos central.* a) *Infecțiile fungice sistemice* determinate de Aspergilus, candida, nocardia, histoplasma, se întîlnesc la 45% dintre bolnavii cu transplant renal și terapie imunosupresivă. În 1/2 din cazuri, aceste infecții se extind la nivelul sistemului nervos central, realizînd abcese cerebrale fungice. Punctul de plecare al infecției fungice este aproape în toate cazurile plămînul, agentul etiologic cel mai frecvent întîlnit fiind *Aspergilus fumigatus.*

Tabloul clinic constă în cefalee, semne neurologice de focar, febră, semne meningeale, delir, convulsii. Examenul LCR poate evidenția pleiocitoză și hiperproteinorahie. Frotiurle din LCR, ca și culturile pot rămîne totuși negative. Biopsia cerebrală reprezintă, potențial, unicul criteriu al diagnosticului *intra vitam.*

b) *Toxoplasmoza consecutivă transplantului renal și terapiei imunosupresive* la care acesta obligă, este o eventualitate ceva mai rară și pe cazurile cunoscute, determină trei sindroame clinice diferite, întîlnite cu frecvență egală :

- encefalită acută : delir, obnubilare, comă, convulsii ;
- meningoencefalită : cefalee, redoare de ceafă, convulsii, pleiocitoză ;
- semne neurologice de focar (unice sau multiple).

Diagnosticul este asigurat prin reacție Sabin-Feldman (dye-test), inoculare pe peritoneu de șoarece, anticorpi imunofluorescenți.

Tratamentul de elecție constă în pirimetamină și sulfadiazină, continuate timp de 1 lună.

c) *Boala incluziilor citomegalice* pare legată de reactivarea unei infecții latente preexistente în condițiile depresiei imune proprie uremiei, la care se adaugă terapia imunosupresivă necesară transplantului renal. Frecvența bolii pare proporțională cu durata totală a supraviețuirii după grefa de rinichi, boala evoluînd subclinic într-o proporție importantă de cazuri. În formele clinic manifeste simptomatologia este polimorfă (nu s-a conturat încă un tablou neurologic bine definit clinic).

Scanned with OKEN Scanner

3. *Mielinoliza pontină* este o afecțiune demielinizantă distinctă prin localizarea electivă la nivel pontin, ce apare nu numai după transplantul renal, ci în împrejurări diverse : alcoolism cronic (consecutiv probabil malnutriției), hepatopatii cronice, limfoame, tumori cerebrale, boala Wilson.

Tabloul clinic include tetraplegie flască, depresie senzorială, diplegie facială, paralizie pseudobulbară (dizartrie, disfagie, labilitate emoțională etc.). Evoluția este rapid fatală, în decursul cîtorva săptămîni.

Un număr dintre cazuri rămîn însă clinic asimptomatice, constituind descoperiri necroptice.

1.5.3. COMELE DIN INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ ȘI CRONICĂ

1.5.3.1. DEFINIȚIA ȘI ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

Insuficiența respiratorie este clasic definită ca imposibilitatea plămînilor de a asigura o oxigenare adecvată a sîngelui, cu/sau fără diminuarea eliminării la nivel pulmonar a CO_2. După Șt. Duțu (citat de 58), insuficiența respiratorie pneumogenă (sinonim : „insuficiența pulmonară") este starea patologică caracterizată prin alterarea homeostaziei gazelor respiratorii în sîngele din venele pulmonare, ca urmare a perturbării funcției respiratorii a plămînilor.

Insuficiența respiratorie acută este definită prin prezența hipoxemiei ($PaO_2 < 60$ mm Hg), asociată sau nu cu hipercapnie ($PaCO_2 > 45$ mm Hg).

Bolile extrapulmonare caracterizate prin hipoventilație globală, ca și cele pulmonare caracterizate prin obstrucție difuză a căilor aeriene intrapulmonare, produc *varianta hipercapnică de insuficiență respiratorie acută* ($PaO_2 \downarrow$, $PaCO_2 \uparrow$), în timp ce afecțiunile pulmonare cu dezechilibru sever între ventilație și perfuzie sau cu instituirea unui bloc de difuzie alveolocapilar, tind să realizeze varianta normocapnică a insuficienței respiratorii acute.

Tabelul 10 înfățișează etiologia insuficienței respiratorii la copil.

Tabelul 10

Etiologia insuficienței respiratorii acute la copil

I. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ HIPERCAPNICĂ

($Pa\ O_2 < 60$ mm Hg, $Pa\ CO_2 > 45$ mm Hg)

A. *Cu pulmon normal*

1. Prin anomalii ale controlului nervos al respirației :
   - depresiune medicamentoasă a centrilor respiratorii (intoxicații accidentale, accidente postanestezice cu : anestezice, barbiturice, tranchilizante, antihistaminice, morfină și derivați),
   - afecțiuni ale trunchiului cerebral : inflamații (encefalite, poliomielita bulbară), hemoragii, leziuni posttraumatice, unele tumori cerebrale cu localizare infratentorială, edem cerebral acut cu angajare transtentorială
2. Boli neuro-musculare :
   - poliomielita anterioară acută ;
   - sindrom Guillain-Barrè (poliradiculonevrită) ;
   - botulism, tetanos ;
   - myastenia gravis ;
   - medicamente sau toxice care afectează funcția joncțiunii neuro-musculare : curara, inhibitorii colinesterazei, kanamicină, streptomicină, neomicină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 10 (continuare)

3. Afecțiuni ale cutiei toracice:
   — fracturi costale
4. Afecțiuni pleurale care împiedică expansiunea plămînului:
   — efuziuni pleurale (hemotorax, chilotorax, hidrotorax masiv, pleurezii seroase):
   — pneumotorax și piopneumotorax.
5. Afecțiuni extratoracice care limitează expansiunea diafragmului:
   — ascită masivă;
   — peritonită;
   — intervenții chirurgicale abdominale.

B. *Prin afectare pulmonară*

Cel mai frecvent, boli pulmonare intrinseci, cu afectare difuză (obstrucție) a căilor aeriene intrapulmonare.

— astmul bronșic infantil;
— bronșiolitele acute emfizematoase;
— puseele de acutizare ale BPCO.

II. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ NORMOCAPNICĂ*

(Pa O_2 < 60 mm Hg, Pa CO_2 N sau ↓)

1. Infecții pulmonare difuze, virale, bacteriene, fungice, parazitare (pneumocystis carinii)
2. Inhalație de substanțe toxice și iritante pentru căile aeriene intrapulmonare: Cl_2, NO_2, ozon, concentrații mari de O_2, aspirație de lichid gastric refluant (sindrom Mendelsohn)
3. Plămînul de șoc, CID
4. Septicemii cu germeni Gram negativi
5. Embolii grăsoase, tromboembolism pulmonar
6. Interesarea pulmonară în unele boli autoimune: sindrom Goodpasture, LES
7. Hemosideroza pulmonară esențială (puseele de acutizare)
8. Reacții toxice medicamentoase (Nitrofurantoin)
9. Sindromul postperfuzie („pump lung", „postperfusion lung")

* Hipoxemia se datorește, în principal, dezechilibrului sever ventilație/perfuzie, sau instalării unui bloc alveolocapilar. Uneori și complianța pulmonară este crescută (exemplu: edem difuz pulmonar, infecțios, toxic ș.a.).

Insuficiența respiratorie cronică se realizează prin hipoventilație cronică, conducînd la hipoxemie și retenție de CO_2, în general determinată de factori extrapulmonari (perturbarea mecanismelor centrale de control al respirației, afectarea căilor de conducere spinală, a celulelor din coarnele anterioare ale măduvei, a nervilor mușchilor respiratori sau mușchilor respiratori, anomalii ale cutiei toracice) sau de obstrucția căilor aeriene extrapulmonare, precum și prin retenție cronică de CO_2 asociată bolilor pulmonare cronice. Etiologia insuficienței respiratorii cronice la copil este înfățișată în tabelul 11.

Tabelul 11

Etiologia insuficienței respiratorii cronice

I. HIPOVENTILAȚIE CRONICĂ CONDUCÎND LA HIPOXEMIE ȘI RETENȚIE DE CO_2*

1. Boli care afectează centrii respiratori:
   — hipoventilația spontană, idiopatică (sindromul Ondine);
   — sindromul Pickwick
2. Afecțiuni ale trunchiului cerebral:
   — scleroza multiplă;
   — tumorile cu localizare la trunchiul cerebral;
   — sechelele hemoragiilor intracraniene sau traumatismelor craniene

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11 (continuare)

3. Bolile neuromusculare (afectînd căile de conducere spinală, celulele din coarnele anterioare ale măduvei, nervii mușchilor respiratori și mușchii respiratori):
   — compresiunea măduvei spinării și tumorile spinale;
   — poliomielitele anterioare cronice (boala Werdnig-Hoffman);
   — miopatiile;
   — miastenia
4. Afecțiunile cutiei toracice:
   — scoliozele idiopatice sau secundare bolilor neuromusculare;
   — *pectus excavatum*
5. Obstrucția căilor aeriene extrapulmonare:
   — stenoze traheale posttraumatice;
   — compresiuni traheale (timom);
   — anomalii congenitale traheale;
   — compresiune traheală prin arcuri vasculare anormale.

II. RETENȚIA CRONICĂ DE CO_2 ÎN CADRUL BOLILOR PULMONARE CRONICE

Bronhopneumopatiile cronice obstructive (astmul bronșic, bronșiectatiile, mucoviscidoza ș.a.), în special în condițiile acțiunii următorilor *factori favorizanți (declanșanți)*:
— puseele de acutizare (determinate sau nu de infecții bronhopulmonare);
— terapia necontrolată cu oxigen în caz de hipercapnie și hipoxemie cronică, cu pH sanguin normal (acidoză respiratorie compensată) în care stimulul principal pentru declanșarea respirației îl reprezintă hipoxemia;
— utilizarea în exces sau intoxicația accidentală cu medicamente și substanțe deprimante ale centrilor respiratori (anestezie, narcotice, tranchilizante, antihistaminice ș.a.);
— intervenții chirurgicale toraco-abdominale.

* Este caracterizată, în general, prin asocierea hipoxemie — hipercapnie cronică și acidoză respiratorie cu/sau fără acidemie.

1.5.3.2. FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚELOR RESPIRATORII ACUTE ȘI CRONICE ȘI PATOGENIA STĂRII COMATOASE

În *hipoxemia acută generalizată,* caracteristică insuficienței respiratorii acute, toate organele și sistemele suferă, dar acelea care sînt cele mai sensibile la efectele hipoxiei prezintă manifestări care domină tabloul clinic.

Creierul este organul cel mai sensibil la hipoxemie; avînd rezerve energetice minime există o dependență strictă a metabolismului cerebral de aprovizionarea cu oxigen și substrate energetice. Diminuarea metabolismului energetic cerebral duce la perturbarea funcțiilor neuronale specifice și la instalarea tulburărilor stării de conștiență.

Pe măsura reducerii PaO_2, rezistențele vasculare cerebrale scad și FSC crește, situație hemodinamică care este socotită reacție compensatoare față de hipoxie.

Bolile pulmonare acute caracterizate, în principal, prin reducerea schimburilor de gaze alveolare sînt însoțite, în general, de hiperventilație. Hipoxemia induce hiperventilația; deoarece CO_2 este mult mai difuzibil decît O_2, excreția CO_2 este continuată, în ciuda afectării schimburilor de gaze. Hipercapnia apare în aceste afecțiuni numai în cazul epuizării musculaturii respiratorii (cînd se produce hipoventilația alveolară globală) sau în bolile pulmonare foarte severe, cu scoaterea din funcție a unei mari părți din parenchimul pulmonar și dezechilibrul perfuzie/ventilație pulmonară.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care hipoxemia este acompaniată de hiperventilație și scăderea Pa CO_2 (insuficiența respiratorie normocapnică), ajustările hemodinamice cerebrale compensatoare anterior descrise nu se mai produc, ci se realizează creșterea rezistențelor vasculare cerebrale și scăderea fluxului sanguin cerebral, accentuîndu-se efectele hipoxiei cerebrale.

Consecințele deficitului de energie biologică datorate hipoxiei se manifestă și la nivelul pompelor cationice energo-dependente ale membranelor celulare, conducînd la fenomene de transmineralizare cu hiperhidratare celulară, resimțite și la nivelul astrocitelor, care constituie cca 80% din masa cerebrală. Producerea ECA hipoxic duce la fenomene de herniere transtentorială, dintre care hernia amigdalelor cerebeloase este cea mai periculoasă, prin inducerea de tulburări de ritm respirator și cardiac, care prin agravarea perturbărilor respiratorii și hemodinamice pot conduce la deces.

Consecințele hipoxemiei asociate cu hipercapnie, acidoză respiratorie ± acidemie (insuficiența respiratorie hipercapnică) sînt și mai severe.

Insuficiența ventilatorie pulmonară conduce prompt la creșterea Pa CO_2, din cauza producerii metabolice continui de CO_2. Acidoza respiratorie este modulată, într-un grad limitat, de către tampoanele tisulare ; tamponarea imediată tisulară în insuficiența respiratorie este ineficientă (există, frecvent, acidemie).

Dacă hipercapnia se dezvoltă rapid, se produce :

- creșterea rezistențelor arteriolare pulmonare, cu realizarea cordului pulmonar acut ;
- dilatația vaselor cerebrale, accentuînd edemul cerebral hipoxic și determinînd manifestări neurologice (edem papilar, asterixis, dezorientare, modificarea personalității, comă).

Hipoxia generalizată severă conduce la o perturbare complexă a funcțiilor celulare : la nivel hepatic și muscular, metabolismul hidrocarbonatelor se produce anaerob, avînd ca rezultat final acidul piruvic ; în condiții de deficit de O_2, metabolismul acidului piruvic nu continuă pe calea ciclului acizilor tricarboxilici, cantitățile crescute acumulate sînt reduse la acid lactic, care nu mai poate fi ulterior metabolizat, concentrațiile sale crescînd rapid în lichidul extracelular. Consecințele acestor perturbări metabolice sînt :

- scăderea cantității totale de energie biologică eliberată, ceea ce înseamnă alterarea reacțiilor anaerobice și tulburarea complexă a tuturor funcțiilor celulare ;
- acidoza lactică, scăderea concentrației HCO_3^- în sectorul extracelular și plasmă (acidoză mixtă — respiratorie și metabolică).

În insuficiența respiratorie cronică predomină *hipoxia cronică asociată cu hipercapnie*. În aceste condiții se produc manifestări la nivelul SNC, datorate dilatației vaselor cerebrale, ca și efectelor directe ale hipoxiei și hipercapniei asupra metabolismului celulelor cerebrale.

În cazul hipercapniei cronice, este promovată excreția renală de acid și crescută reabsorbția tubulară renală de bicarbonați. Într-un interval de cîteva zile, nivelul [HCO_3^-] plasmatic crește cu cca 3 mEq/l pentru fie-

Scanned with OKEN Scanner

care creștere cu aproximativ 10 mm Hg a Pa CO_2 *(acidoză respiratorie compensată),* ceea ce minimalizează gradul acidemiei.

Bolile pulmonare cronice, caracterizate în principal prin interferența cu schimburile de gaze alveolare produc mai degrabă hipocapnie decît hipercapnie *(alcaloză respiratorie)*. Reducerea Pa CO_2 eliberează H^+ din tampoanele tisulare, ceea ce minimalizează alcalemia prin reducerea $[HCO_3^-]$ plasmatic. Reducerea Pa CO_2 scade și reabsorbția renală de bicarbonat, bicarbonatul seric este menținut astfel la nivelul redus, *alcaloza respiratorie este compensată metabolic.*

1.5.3.3. TABLOU CLINIC

Este, adesea, dificil de separat manifestările de hipoxie la nivel cerebral de acelea datorate hipercapniei și/sau acidozei respiratorii.

În insuficiența respiratorie acută

- *Hipoxia acută* se manifestă, inițial, prin neliniște, agitație, apoi incoordonarea funcției motorii, alterarea funcției mentale, tulburări progresive ale stării de conștiență ± convulsii.

Hipoxia severă se manifestă și prin semne de suferință de trunchi cerebral, decesul rezultînd obișnuit ca urmare a anomaliilor de ritm respirator.

- *Hipoxia acută asociată cu hipocapnie* (prin hiperventilație) conduce la agravarea manifestărilor nervoase ale hipoxiei : dezorientare, modificare a personalității, stare de comă instalată rapid.
- *Hipoxia acută asociată cu hipercapnie dezvoltată rapid* se manifestă — pe lîngă semnele directe datorate hipoxiei cerebrale — și prin asterixis și edem papilar (semne de hipertensiune intracraniană).

În insuficiența respiratorie cronică

- *Hipoxemia cronică asociată cu hipercapnie cronică* are drept manifestări astenia, vertijul, apatia, lipsa atenției, timp de reacție prelungit, reducerea capacității de efort fizic și intelectual. La valori ale Pa $CO_2 >$ 70 mm Hg se dezvoltă frecvent confuzie mentală și obnubilație progresivă, asterixis. Poate apărea edem papilar, prezumtiv deoarece presiunea intracraniană este crescută ca urmare a vasodilatației cerebrale caracteristice hipercapniei (concomitent pot fi notate dilatația vaselor sanguine conjunctivale și superficiale faciale).
- *Hipoxemia cronică asociată cu hipocapnie* (aceasta din urmă instalată acut, ca urmare a agravării hipoxemiei și determinării hiperventilației) se manifestă prin : parestezii, amorțeală, acufene, vertij, tetanie*, confuzie mentală, pierderea conștienței (aceasta din urmă probabil datorată vasospasmului cerebral indus de hipocapnie).

---

* Tetania se explică prin faptul că alcaloza crește direct excitabilitatea neuromusculară, efectul tetaniei asupra calcemiei este modest.

Scanned with OKEN Scanner

1.5.3.4. DATE PARACLINICE

Datele paraclinice caracteristice sînt :

- modificări ale presiunii gazelor sanguine (PaO_2 scăzută, < 60 mmHg, Pa CO_2 crescută, normală sau scăzută — respectiv > 45 mm Hg, între 35—45 mm Hg, sau < 35 mm Hg) ;
- perturbări ale echilibrului acidobazic : acidoză respiratorie (Pa $CO_2\uparrow$, $[HCO_3^-]$ N sau$\uparrow$) $\pm$ acidemie, compensată metabolic sau nu ; alcaloză respiratorie (Pa $CO_2\downarrow$ $[HCO_3^-]$ N sau$\downarrow$), compensată metabolic sau nu ; acidoză mixtă, respiratorie și metabolică în formele severe, în general cu acidemie (pH act $\downarrow$, Pa $CO_2\uparrow$, $[HCO_3]\downarrow$), concentrația plasmatică a acidului lactic crescută, raport crescut lactat/piruvat în plasmă) ;
- modificările fundului de ochi : edem papilar (hipoxie sau hipercapnie severă), asociat cu dilatație venoasă retiniană în caz de hipercapnie severă asociată hipoxiei ;
- semnele EEG de suferință cerebrală difuză ;
- semnele paraclinice ale bolii cauzale care a condus la instalarea insuficienței respiratorii (vezi Etiologia).

1.5.3.5. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv al encefalopatiei din bolile pulmonare acute sau cronice severe, care explică starea comatoasă întîlnită în aceste cazuri, se face pe baza următoarelor elemente :

- manifestările clinice neurologice ;
- semnele bolii pulmonare cauzale (febră, dispnee, tuse, cianoză, bronhoree ș.a.) ;
- semnele radiologice ale bolii pulmonare cauzale ;
- modificările de tensiune a gazelor sanguine și de echilibru acidobazic caracteristice insuficienței respiratorii acute sau cronice.

1.5.3.6. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al manifestărilor neurologice întîlnite în insuficiența respiratorie trebuie făcut cu :

- alte encefalopatii metabolice ;
- efectele intoxicațiilor medicamentoase cauzale ale infecției sau insuficienței cardiace asociate insuficienței respiratorii asupra SNC, ca și cu efectele secundare ale medicației utilizate pentru terapia manifestărilor asupra SNC (de ex. : efectul medicației bronhodilatatoare).

1.6. COMELE PRIN SUFERINȚA ORGANELOR ENDOCRINE

1.6.1. COMELE DIABETICE

1.6.1.1 DATE ESENȚIALE PRIVIND DIABETUL ZAHARAT LA COPIL

A. *Definiție.* Diabetul zaharat este o afecțiune cronică, caracterizată prin perturbarea metabolismului energetic, ca urmare a deficitului cantitativ sau funcțional al secreției de insulină la nivelul celulelor β-pancreatice.

Scanned with OKEN Scanner

Deficitul insulinic conduce la :

- alterarea transportului transmembranar al glucozei ;
- scăderea sintezei și depozitării de lipide ;
- anomalii în sinteza proteinelor endogene.

B. *Date epidemiologice.* Incidența diabetului zaharat la copil este apreciată la aproximativ 1,3 cazuri/1 000 indivizi din populația pediatrică (23) ; aproximativ 2% din numărul de bolnavi diabetici din S.U.A. prezintă debutul afecțiunii sub vîrsta de 17 ani (23).

Repartiția cazurilor nou diagnosticate de diabet zaharat la copil prezintă 2 vîrfuri de maximă frecvență : 5—6 ani și — respectiv — 11—13 ani (la pubertate).

Datorită relației posibile a diabetului zaharat insulinopriv cu infecțiile virale, vîrful de incidență maximă sezonieră a debutului bolii este situat iarna, cu un declin lent către lunile de vară, cînd se înregistrează o frecvență mai redusă (23).

C. *Etiopatogenie.* Există, în prezent, 2 forme clar conturate de diabet zaharat la copil : *tipul „juvenil"* (diabetul zaharat insulinopriv, caracterizat printr-un deficit cantitativ al secreției de insulină), care reprezintă 98% din cazurile înregistrate în acest interval de vîrstă și *tipul „adult"*, caracterizat primar printr-o rezistență periferică la acțiunea insulinei și reprezentînd mai puțin de 2% din cazurile care debutează înaintea vîrstei de 16 ani.

Diabetul zaharat de tip „juvenil"

Recunoaște în producerea sa intervenția unor factori genetici și a unor factori de mediu.

Factorii genetici intervin într-un mod care nu este complet elucidat în prezent. Studiile efectuate cu gemeni univitelini au arătat o frecvență a coincidenței diabetului zaharat de tip juvenil mai mică de 50%, ceea ce sugerează rolul etiopatogenic mai important al unor factori non-genetici. S-a demonstrat, de asemenea, că diabetul insulinopriv este asociat mai frecvent cu unele antigene tisulare de histocompatibilitate, în special HLA-B_8 și HLA-BW_{15}*. Conform concepției actuale, la un număr de bolnavi cu diabet zaharat insulinopriv debutînd în copilărie, intervenția factorului genetic pare să constituie o perturbare a imunocompetenței, asociată cu anumite tipuri particulare de antigene tisulare de histocompatibilitate, care conduce la creșterea susceptibilității pentru infecții virale, capabile de a determina inflamație pancreatică și distrucție insulară. Pentru o altă serie de bolnavi cu diabet juvenil, factorul ereditar poate acționa în sensul unei predispoziții pentru reacții autoimune după declanșarea procesului inflamator pancreatic, ca urmare a unor infecții virale.

Factorii de mediu. Studiile histopatologice în diabetul zaharat insulinopriv arată, precoce, prezența modificărilor inflamatorii pancreatice : infiltrație inflamatorie limfocitară intensă periinsulară („insulită").

* Prezența acestora pare să indice că persoanele purtătoare au un risc crescut pentru dezvoltarea diabetului zaharat infantil și juvenil.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un interval de timp de săptămîni sau luni, procesul inflamator este înlocuit prin țesut cicatriceal, cu distrugerea celor mai multe insule β-pancreatice. Aspectul histopatologic descris este similar cu acela din tiroidita autoimună Hashimoto, ceea ce face posibilă implicarea unor fenomene de autoimunitate față de țesutul pancreatic. Există, de astfel, asocieri relativ frecvente ale diabetului zaharat insulinopriv cu alte endocrinopatii autoimune (tiroidită Hashimoto, ocazional boala Addison). Tot în acest sens pledează și prezența anticorpilor anticelule β-insulare în serul a peste 50% din copiii cu diabet zaharat nou diagnosticat.

Factorul care declanșează procesul inflamator autoimun pare să fie reprezentat de infecțiile virale (parotidita, rubeola — în special rubeola congenitală asociată cu inflamație pancreatică —; evidențe mai recente sugerează că infecțiile cu virus Coxsackie, în special Coxsackie B_4, sînt un eveniment precipitant al diabetului zaharat la sugar și copil. Infecțiile experimentale cu virus Coxsackie realizează la animal insulită și diabet zaharat insulinopriv).

Diabetul zaharat de „tip adult"

Factorii genetici par să aibă un rol dominant în producerea sa. Studiile efectuate la gemenii univitelini au demonstrat, practic, o coincidență a apariției diabetului zaharat în cuplurile de gemeni univitelini. Transmisia genetică este, prezumtiv, autosomal dominantă.

Factorii de mediu par să aibă o importanță mai redusă și sînt de ordin nutrițional (diete hipercalorice, cu aport bogat de glucide și lipide; diabet zaharat asociat cu obezitate).

Ipotezele patogenice legate de producerea diabetului zaharat de tip „adult" sînt multiple și de importanță inegală. *Rezistența la insulină a țesuturilor periferice este, în prezent, explicația cea mai acceptată* pentru majoritatea cazurilor de diabet zaharat de tip „adult", în special a acelora asociate cu obezitate. Rezistența la insulină a țesuturilor periferice se crede că este condiționată de un *defect al receptorilor tisulari pentru insulină**.

O altă ipoteză patogenică care are unele argumente de sprijin este aceea a unei *perturbări a ritmului eliberării insulinei la nivelul pancreasului („timing"*-ul insulinei). În mod normal, ingestia de glucoză și aminoacizi, administrarea intravenoasă de glucoză, sulfonil-uree, aminoacizi și glucagon conduc la eliberarea promptă de insulină la nivel pancreatic. La bolnavii cu diabet zaharat de tip „adult").

Alte ipoteze au o credibilitate mai redusă în prezent: producerea unei molecule de insulină biologic deficientă, producerea unor cantități crescute de proinsulină ș.a.

Fiziopatologie. În *diabetul zaharat „juvenil"* elementul central este reprezentat de scăderea continuă, progresivă, a capacității de sinteză și eliberare de insulină, ca urmare a stimulului reprezentat de ingestia alimentelor.

---

* Adipocitele izolate de la obezi sau hiperponderali demonstrează rezistența la insulină; cele mai multe evidențe sînt în favoarea unor receptori deficienți pentru insulină.

Scanned with OKEN Scanner

O serie de *factori precipitanți*, care cresc necesarul de insulină — infecțiile intercurente, *stress*-urile emoționale, traumatismele (inclusiv cele chirurgicale), obezitatea — pot grăbi ritmul de evoluție al acestei deficiențe insulinice.

Ca urmare a deficitului insulinic cantitativ se instalează o serie de tulburări fiziopatologice, care în ordinea secvențialității sînt :

- hiperglicemia postprandială*, apoi permanentă ;
- în momentul depășirii pragului renal pentru glucoză (situat la aproximativ 160 mg/dl) se instalează glicozuria, inițial intermitentă, apoi permanentă** ;
- întreruperea sintezei de lipide și mobilizarea crescută de lipide de depozit din țesutul adipos, ca urmare a hidrolizei accentuate a trigliceridelor prin acțiunea neinhibată a lipazei hormon-sensibile ;
- cetoză, în momentul cînd rata de eliberare a acizilor grași liberi (AGL) din țesutul adipos depășește posibilitatea de utilizare a acestora (vezi p. 69—70). Corpii cetonici pot fi utilizați în țesuturile periferice, dar cantitățile produse depășesc rapid capacitățile de metabolizare, cu instalarea cetonemiei și cetonuriei (pragul renal pentru cetone este mic).

Deficitul marcat de insulină produce o stare metabolică similară cu aceea din inaniția severă (stare catabolică extremă), caracterizată prin :

— sinteză scăzută de glicogen, proteine, lipide ;

— inhibiția preluării periferice a glucozei ;

— inversarea căii glicolitice, cu producerea hepatică activă de glucoză din aminoacizi, în ciuda hiperglicemiei ;

— mobilizare activă a lipidelor din țesutul adipos, conducînd la creșterea marcată a concentrației plasmatice de lipide totale, trigliceride, colesterol, acizi grași liberi ;

— cetoză, cetonemie, acidoză metabolică ;

— răspunsuri hormonale secundare : creșterea concentrației plasmatice de glucagon, STH, cortizol, catecolamine.

Apariția cetoacidozei este caracteristică stadiului de precomă diabetică, dezvoltarea ulterioară a cetoacidozei conduce la decompensare rapidă, cu instalarea *comei diabetice acidocetozice* (vezi p. 68).

Evoluția naturală a diabetului zaharat de tip „juvenil" (insulinopriv). Stadializarea diabetului zaharat juvenil cunoaște următoarele etape :

Prediabetul. Este perioada de viață cuprinsă de la naștere pînă în momentul în care pot fi demonstrate primele tulburări ale metabolismului hidrocarbonatelor. Există tulburări demonstrabile cu mijloace „neconvenționale" de explorare : activitate insulinică crescută a serului *(insulin-like)*, niveluri crescute de antagoniști în sînge.

În acest stadiu, diabetul este total asimptomatic, iar mijloacele obișnuite de diagnostic de laborator al unei stări diabetice (glicemia à jeun, testul de încărcare cu glucoză, testul hiperglicemiei provocate cu cortizon) dau relații normale.

---

* Diagnosticul în fazele precoce — stadiul biochimic, stadiul preclinic — se pune pe demonstrarea anomaliei metabolismului glucozei la testul de încărcare orală cu glucoză.

** În stadiul clinic manifest, hiperglicemia „à jeun" și postprandială și glicozuria constituie regula, însoțite de manifestări clinice caracteristice : polidipsie, polifagie, poliurie, scădere ponderală, astenie, iritabilitate, indispoziție ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

De subliniat că încă în acest stadiu pot apărea modificările vasculare caracteristice (vezi mai jos).

Poate dura luni sau ani de zile.

Diabetul subclinic constituie perioada următoare, în care metabolismul hidrocarbonatelor poate fi temporar anormal, în prezența infecțiilor acute sau a altor situații stressante ca, de exemplu, intervenții chirurgicale, traumatisme.

Pot exista hiperglicemie și glicozurie în cursul unei perioade de stres ; de asemenea, testul de toleranță cu glucoză poate fi pozitiv în această perioadă. Modificările descrise mai sus sînt însă rapid reversibile spontan.

Mijloacele specifice de explorare a homeostaziei glicemice sînt astfel modificate în stadiul subclinic :

— testul hiperglicemiei provocate cu cortizon, patologic* ;

— testul de încărcare cu glucoză normal în afara perioadelor de stres ;

— glucoza sanguină à jeun normală în afara perioadelor de stres.

Durata acestei perioade este de luni sau ani de zile.

Diabetul latent. În evoluția diabetului zaharat infantil, diabetul latent constituie stadiul următor, în care dereglarea metabolismului hidrocarbonatelor se manifestă prin apariția de glicemii crescute postprandial, cu apariția glicozuriei. Pot apărea, de asemenea, episoade hipoglicemice postprandiale manifeste clinic (paloare, anxietate, tremurături, senzație de foame imperioasă, transpirații abundente, slăbiciune). Rezultatele testului de încărcare cu glucoză** sînt patologice ; glicemia *à jeun* este însă normală. Durata obișnuită a acestui stadiu este de zile-luni.

Diabetul clinic manifest. Debutul diabetului zaharat la copil este în general brusc și tranziția de la stadiul latent spre cel clinic manifest este frecvent precipitată de un stres, ca, de exemplu : infecție acută, stres emoțional etc.

Manifestările clinice ale diabetului manifest și modificările de laborator caracteristice vor fi discutate la tabloul clinic.

De notat că această perioadă are două subdiviziuni :

a) *„Diabetul parțial"*, cu o durată cuprinsă între 2 luni și 2 ani, caracterizat printr-o mai mare stabilitate a tabloului clinic (cu excepția episodului inaugural, tendința la hiperglicemie și cetoză mai redusă) și prin faptul că organismul reacționează ca și cum ar exista secreție endogenă de insulină (necesar de insulină exogenă relativ stabil, în jur de

---

* Testul hiperglicemiei provocate cu cortizon constă în : administrarea de 50 mg cortizon per os, cu 8 ore și 2 ore înainte de încărcarea orală cu glucoză (sub 6 ani dozele se reduc la jumătate). Se determină glicemia la 0 ; 30 ; 60 ; 120 ; 180 minute după administrarea glucozei. Răspunsul normal constă în obținerea unui vîrf la 60 min. cu valori mai mici de 180 mg%, întoarcerea la valori aproximativ 110 mg% la 120 min. și absența hipoglicemiei la 180—300 min. Se testează efectul stresului cortizonic asupra toleranței unei încărcări orale de glucoză. Patologic se obțin valori ale vîrfului hiperglicemic de peste 180 mg%, revenire prelungită a glicemiei la valori normale, hipoglicemie reacțională la 180—300 min.

** Testul de încărcare orală cu glucoză studiază transportul și utilizarea celulară a glucozei. Constă în administrarea per os a 1,75 g glucoză/kg și determinarea glicemiei la 0, 30, 60, 120, 180 min. (eventual 240, 300 min.). Rezultatele normale și patologice sînt aceleași ca la testul cu cortizon.

0,5 μ/kilocorp, în general mai scăzut ca în etapa următoare, cu excepția acidocetozei inițiale).

b) *„Diabetul total"* în continuare, caracterizat prin insulinolabilitate, frecvență mai mare de apariție a hiperglicemiei și acidocetozei, necesar de insulină exogenă crescut, secreția endogenă fiind foarte scăzută sau nulă.

Figura 11 înfățișează „evoluția naturală" a diabetului zaharat la copil.

Figura 12 înfățișează modificările fiziopatologice majore în diabetul zaharat de tip „juvenil".

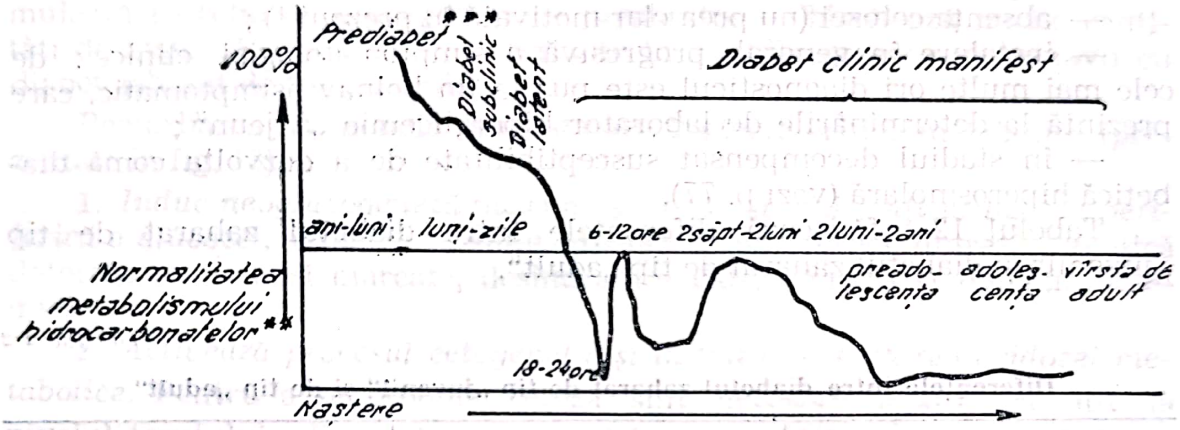


Fig. 11 — Evoluția naturală a diabetului zaharat la copil (după W. B. Weil jr., în: „Pediatrics", ed. a 14-a, sub red. H. L. Barnett, A.C.C., New York, 1968, p. 433—447).

** Prin această noțiune autorul denumește capacitatea generală a organismului de a metaboliza hidrocarbonatele eficient și adecvat. *** Datele definitorii ale fiecărui stadiu de evoluție sînt prezentate în text.

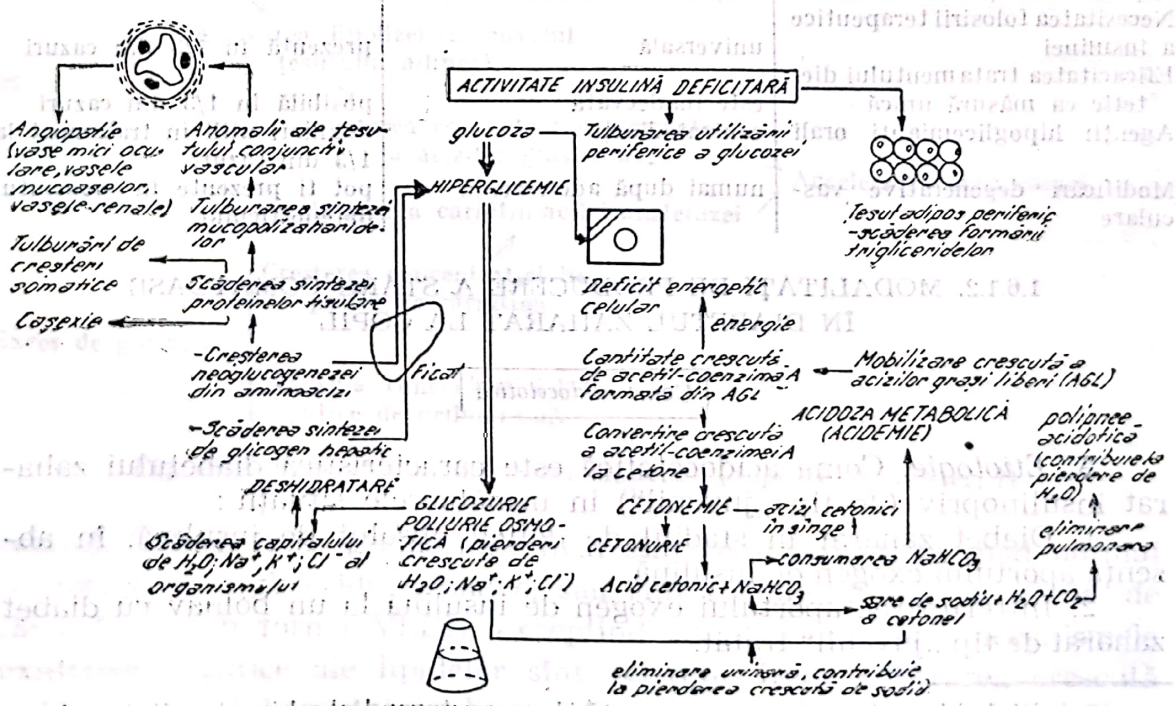


Fig. 12 — Modificările fiziopatologice în diabetul zaharat juvenil.

În *diabetul zaharat de tip adult*, caracteristicile fiziopatologice și clinice esențiale sînt :

— debutul rar la copil (de obicei la vîrstă mijlocie sau bătrîn) ;
— asociere frecventă cu obezitatea ;
— insulinemie bazală în general crescută ;
— răspuns insulinic tardiv la aportul oral de glucoză, dar prezența de răspunsuri insulinemice exagerate la administrarea intravenoasă de glucoză, glucagon, arginină ;
— hiperglicemie marcată, *„à jeun"* și postprandial* ;
— glicozurie ;
— hiperosmolaritate plasmatică ;
— absența cetozei (nu prea clar motivată în prezent !) ;
— instalare în general progresivă a simptomatologiei clinice ; de cele mai multe ori diagnosticul este pus la un bolnav asimptomatic, care prezintă la determinările de laborator hiperglicemie „à jeun" ;
— în stadiul decompensat susceptibilitate de a dezvolta comă diabetică hiperosmolară (vezi p. 77).

Tabelul 12 înfățișează diferențele între diabetul zaharat de tip „juvenil" și diabetul zaharat de tip „adult".

Tabelul 12

Diferențele între diabetul zaharat de tip „juvenil" și de tip „adult"

Date caracteristice	Diabet zaharat de tip „juvenil"	Diabet zaharat de tip „adult"
Debut	rapid, manifest	lent, insidios
Obezitate	nu are rol	factor predispozant
Hipoglicemie și acidocetoză	obișnuite în tabloul bolii	rare
Necesitatea folosirii terapeutice a insulinei	universală	prezentă în 1/3 din cazuri
Eficacitatea tratamentului dietetic ca măsură unică	este inadecvată	posibilă în 1/3 din cazuri
Agenții hipoglicemianți orali	contraindicați	auxiliari utili în tratament la 1/3 din cazuri
Modificări degenerative vasculare	numai după adolescență	pot fi prezente în momentul diagnosticului

1.6.1.2. MODALITĂȚI DE PRODUCERE A STĂRII COMATOASE ÎN DIABETUL ZAHARAT LA COPIL

Coma acidocetotică

A. *Etiologie.* Coma acidocetotică este caracteristică diabetului zaharat insulinopriv (de tip „juvenil") în următoarele situații :

1. Diabet zaharat în stadiul de deficit absolut de insulină, în absența aportului exogen de insulină.

2. Întreruperea aportului exogen de insulină la un bolnav cu diabet zaharat de tip „juvenil" tratat.

* Inițial, hiperglicemia este prezentă doar postprandial ; hiperinsulinismul secundar reacțional poate determina accidente hipoglicemice tardive.

Scanned with OKEN Scanner

3. Intervenția stress-urilor fizice — infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale — sau emoționale în stadiul de debut al unui diabet zaharat de tip „juvenil" (în stadiul de persistență a unui oarecare grad de secreție endogenă de insulină) sau în cursul tratamentului insulinic.

B. *Fiziopatologie. Inițierea ceto-acidozei diabetice necesită cuplarea deficitului de insulină cu o creștere absolută sau relativă a concentrațiilor plasmatice de glucagon* (D. W. Foster, 7).

În cazurile 1 și 2, concentrația glucagonului crește ca urmare a întreruperii aportului de insulină, în timp ce în situația 3 (vezi etiologia) contribuie creșterea secreției de catecolamine endogene. Adrenalina stimulează secreția de glucagon și — prezumtiv — blochează micile cantități de insulină care mai sînt secretate în stadiile precoce la bolnavii cu diabet zaharat de tip „juvenil".

Perturbarea hormonală realizată are 2 efecte critice metabolice (prezentate în fig. 13).

1. *Induc neoglucogeneză maximă și reduc și mai mult utilizarea periferică a glucozei,* avînd ca rezultat hiperglicemia masivă, diureză osmotică datorată glicozuriei marcate, deshidratare extracelulară și depleție volemică.

2. *Activează procesul cetogenetic și inițiază dezvoltarea acidozei metabolice.* Pentru a se produce cetoză sînt necesare modificări atît la nivelul țesutului adipos cît și la nivel hepatic. AGL de la nivelul depozitelor din țesutul adipos reprezintă substratul primar pentru formarea corpilor cetonici și sînt absolut necesari pentru dezvoltarea rapidă a

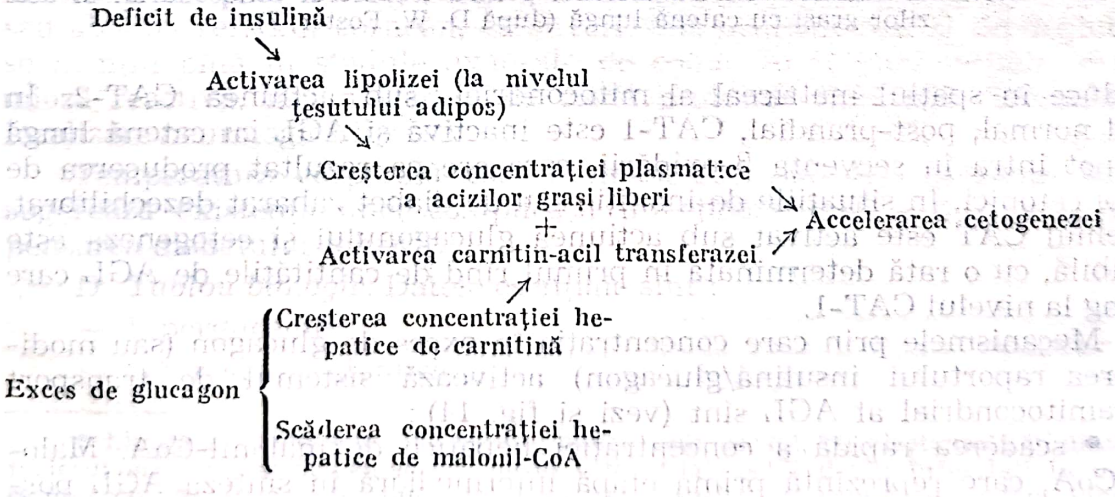


Fig. 13 — Patogenia acidocetozei diabetice (după D. W. Foster, 7).

cetozei. Totuși, AGL preluați de ficat sînt reesterificați în mod normal și stocați ca trigliceride hepatice, sau sînt reeliberați în circulație de către ficat sub forma VLDL, exceptînd situațiile în care mecanismele oxidative hepatice ale lipidelor sînt activate. Dacă eliberarea crescută a AGL la nivelul țesutului adipos este consecința deficitului de insulină, oxidarea lor hepatică este indusă de glucagon.

Scanned with OKEN Scanner

Sediul de acțiune al glucagonului este sistemul enzimatic al carnitin-aciltransferazei (CAT), responsabil în mod normal de transportul AGL de la nivelul citosolului în mitocondrii, după ce au fost esterificați de CoA (fig. 14).

CAT-1 esterifică acil CoA, transformînd-o în acil-carnitină, care traversează liber membrana internă a mitocondriei. Reacția inversă se

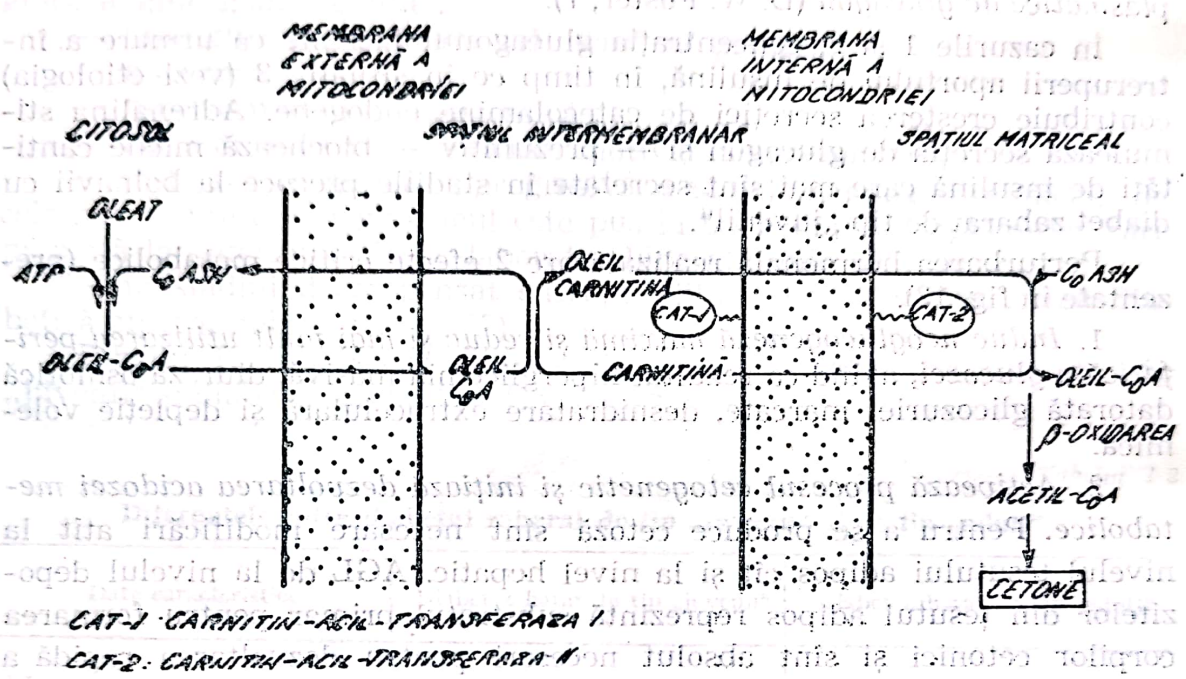


Fig. 14 — Sistemul carnitin-acil transferazei pentru transferul mitocondrial al acizilor grași cu catenă lungă (după D. W. Foster, 7).

produce în spațiul matriceal al mitocondriei, sub acțiunea CAT-2. În mod normal, post-prandial, CAT-1 este inactivă și AGL cu catenă lungă nu pot intra în secvența β-oxidării, care are ca rezultat producerea de corpi cetonici. În situațiile de inaniție sau de diabet zaharat dezechilibrat, sistemul CAT este activat sub acțiunea glucagonului și cetogeneza este posibilă, cu o rată determinată în primul rînd de cantitățile de AGL care ajung la nivelul CAT-1.

Mecanismele prin care concentrația în exces de glucagon (sau modificarea raportului insulină/glucagon) activează sistemul de transport intramitocondrial al AGL sînt (vezi și fig. 14) :

- scăderea rapidă a concentrației hepatice de malonil-CoA. Malonil-CoA, care reprezintă prima etapă intermediară în sinteza AGL pornind de la glucoză, este un inhibitor foarte puternic al CAT-1 și — deci — scăderea concentrației sale este critică pentru inițierea cetogenezei ;
- glucagonul produce, de asemenea, creșterea conținutului hepatic de carnitină, care — prin efect de masă — determină o deplasare a reacției controlate de CAT-1 spre formarea de carnitin-acil, care determină pătrunderea crescută în spațiul matriceal a AGL, unde sînt supuși β-oxidării.

La nivele plasmatice foarte mari de AGL, preluarea hepatică este suficientă pentru a sutura atît căile oxidative, cît și cele de esterificare

ale AGL, avînd ca rezultat steatoză hepatică, hipertrigliceridemie și cetoacidoză (este și cazul diabetului zaharat insulinopriv dezechilibrat).

Supraproducția hepatică de cetone este evenimentul primar în stările de cetoză, dar limitarea utilizării sale periferice, de asemenea joacă un rol în producerea de mari concentrații plasmatice de aceto-acetat și β-hidroxibutirat.

Tulburarea conștienței este expresia suferinței celulare cerebrale, consecutivă scăderii consumului cerebral de glucoză și oxigen. În mod normal, creierul uman primește 54 ml sînge/100 g țesut cerebral/min. și consumă în medie 3,3 ml O_2/100 g/min și 4,3 mg glucoză/100 g/min. În coma diabetică, consumul de oxigen scade sub 2 ml/100 g/min, iar cel de glucoză sub 3 mg/100 g/min.

Perturbarea metabolismului celulei cerebrale este secundară deficitului de insulină și acidozei intracelulare consecutive acidocetozei sistemice.

C. *Tablou clinic. Inițial,* tabloul clinic este dominat de *semnele de cetoză* (anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, astenie fizică și psihică, poliurie, semne de deshidratare progresivă extracelulară*, halenă acetonemică a respirației) și *semnele de acidoză (respirația Kussmaul*** : profundă, amplă, cu expir zgomotos, ritmul respirator depășind rareori 20—25/min).

Treptat, se instalează *semnele de afectare neurologică,* dominate de tulburarea stării de conștiență : inițial bradipsihie (bolnavul răspunde greu la întrebări, dar este orientat în timp și spațiu), apoi torpoare întretăiată uneori de perioade de excitație, somnolență, obnubilare, comă superficială, apoi profundă. Se notează hipotonie musculară (aspect flasc, aton, mișcări pasive exagerate). Reflexele osteotendinoase sînt diminuate sau abolite, reflexul cornean, ca și reflexele oculomotorii și de deglutiție se mențin pînă în stadiile avansate de comă. În stadiile inițiale, există mioză reactivă, iar în stadiul de comă profundă midriază. Semnele de localizare neurologică lipsesc.

Temperatura corporală este normală sau scăzută ; prezența febrei sugerează existența unei complicații infecțioase care a dus la decompensarea diabetului zaharat.

D. *Tablou biologic.* Datele esențiale sînt :

— hiperglicemie ;

— cetonemie, cetonurie ;

* Limba și mucoasele sînt uscate, pielea este uscată, cu elasticitate diminuată, faciesul are un aspect „emaciat", nasul este efilat, ochii devin înfundați în orbite și hipotoni. În stadiul de comă sînt prezente, deseori, și semnele de colaps hipovolemic : paloare, extremități reci, cianotice, hipotensiune arterială, tahicardie, vene periferice colabate care se umplu greu după exprimare, oligurie. Sînt prezente, de altfel, și *semne de deshidratare intracelulară,* denotînd spolierea globală a capitalului hidric al copilului : sete vie, uscăciunea feței inferioare a limbii, a șanțului bucolingual, hipotonia globilor oculari ș.a.

** Exprimă mecanismele de compensare respiratorie a acidozei metabolice, nu apare decît în momentul în care pH sanguin ⩽ 7,20 iar CO_2T (rezerva alcalină) ⩽ 12 mEq/l, fiind maximă la pH ≃ 7. Prezența sa tinde să mențină raportul CO_3HNa plasmatic/CO_3H_2 plasmatic în jurul valorii fiziologice de 20/1. Poate persista, uneori, după reechilibrarea pH-ului sanguin, datorită latenței de revenire la normal a pH-ului, LCR și a pH-ului intracelular (7).

— acidoză metabolică, acidemie, [HCO_3^-] scăzută, prezența unui „hiatus anionic" („anionic gap"), datorat aproape în totalitate creșterii concentrației plasmatice a cetoacetatului și β-butiratului, în timp ce alți anioni contribuie modest (acidul lactic, AGL, fosfații — deși există depleție de fosfați) ;

— hiponatremie, valori ale K^+ seric normale sau scăzute (deși există depleție de Na^+ și K^+ !) ;

— hipomagneziemie (deficit de magneziu) ;

— hipertrigliceridemie ;

— azotemie, în general modestă (reflectă depleția volemică și reducerea filtratului glomerular renal) ;

— osmolaritate serică nesemnificativ modificată.

E. *Diagnosticul pozitiv* al comei acidocetozice la un bolnav cu diabet zaharat cunoscut este ușor.

F. *Diagnosticul diferențial* comportă delimitarea comei acidocetozice de următoarele entități :

a) diagnosticul diferențial între coma hipo- și hiperglicemică la un diabetic cunoscut. Elementele de diagnostic diferențial între coma hiper- și hipoglicemică sînt înfățișate în tabelul 13 :

Elemente de diagnostic diferențial

	Circumstanțe de apariție	Modalitate de instalare a comei	Semne premonitorii***
Coma hiperglicemică* (acidocetozică)	— diabet zaharat cunoscut, neglijat — infecție intercurentă, traumatism, stres psihic intens	progresivă, de obicei	— anorexie — vărsături — polipnee, dispnee — obnubilare, somnolență
Coma hipoglicemică**	— diabet zaharat cunoscut, tratament cu insulină în doze mari — aport alimentar scăzut, efort fizic crescut — vărsături, limitare a aportului	bruscă, de obicei	— foame — tremurături — transpirații abundente — tulburări vizuale (diplopie, vedere încețoșată) — iritabilitate, mici tulburări emoționale) — confuzie mentală

b) diagnosticul diferențial cu acidozele metabolice din bolile ereditare de metabolism. Caracterele biologice comune ale acestui grup heterogen de afecțiuni constau în : pH sanguin $< 7{,}30$, $PCO_2 < 30$ mmHg

(tendință de compensare respiratorie a acidozei metabolice cu hipocapnie consecutivă), bicarbonat < 15 mEq/l, pH urinar acid (efort renal de economisire a bicarbonaților) și prezența „hiatusului" anionic („gaură" anionică).

În condiții normale, suma anionilor plasmatici este egală cu suma cationilor conform ecuației :

$$Cl^- + CO_3H^- + \text{proteine} = Na^+ + K^+$$

În acidozele metabolice, acumularea de cataboliți acizi anormali (lactic, acetilacetic, β-hidroxibutiric, sulfat, fosfat etc.), care nu sînt dozați în condiții de laborator uzuale (și rămîn ca atare „mascați"), înlocuiesc anionul bicarbonic (CO_3H^-), acesta din urmă generînd bioxidul de carbon, care este eliminat pulmonar prin hiperpnee.

În acest fel, suma anionilor din ecuația anterioară devine inferioară sumei cationilor, realizînd fenomenul de „gaură" anionică. În realitate, deficitul anionic este doar aparent, el fiind de fapt reprezentat de acumularea anormală de cataboliți acizi din grupul celor enunțați anterior.

Tabelul 13

între coma hiper- și hipoglicemică

Examen obiectiv							Date de laborator importante
Tegumente	Extremități	TA	Pupile	Reflexele osteotendinoase	Semne piramidale	Alte semne clinice importante	
— uscate — elasticitatea tegumentelor diminuată (semne de deshidratare acută)	reci, cianotice	↓	în funcție de profunzimea comei	↓	—	— vărsături — polipnee acidotică — SDA cu diureză păstrată — colaps	— hiperglicemie (> 120 mg %) — glicozurie — cetoză — acidoză metabolică
— umede (transpirație vîscoasă) — reci — elasticitatea tegumentelor normală (absența SDA)	reci	N sau ↑	dilatate precoce (midriază)	↑	+	— convulsii mioclonii — respirație normală — absența vărsăturilor	— hipoglicemie (< 40 mg %) — absența glicozuriei, cetozei și acidozei

* Aspectul general este de copil serios bolnav.
** Aspectul general este, mai de grabă, de copil sănătos, care a leșinat.
*** Semne de „alarmă" în caz de hipoglicemie.

Prezența sau absența cetozei, cu sau fără hiperlactacidemie, diferențiază în cadrul acidozelor metabolice ereditare, patru tipuri distincte : I, II, III și IV (fig. 15).

Scanned with OKEN Scanner

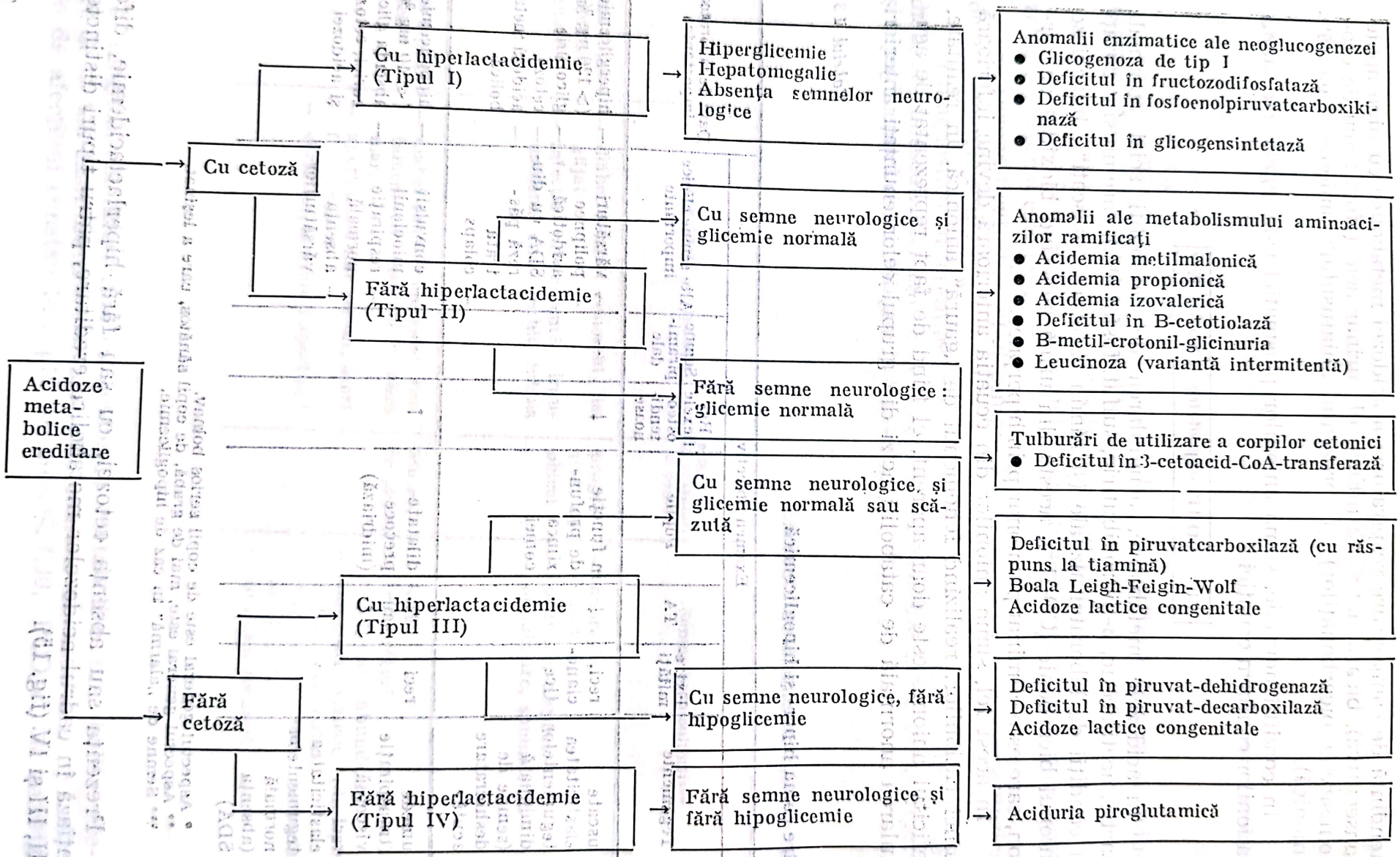


Fig. 15 — Acidoze metabolice de origine ereditară.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele caracteristici clinice, ca și unele trăsături biologice particulare pe grupe de afecțiuni sau entități separate, sînt prezentate în tabelele 14, 15, 16 și 17 ;

Tabelul 14

Acidoze metabolice de origine ereditară (tipul I). Principalele caractere ale deficitelor enzimatice ale neoglicogenezei
(Tablou de convulsii hipoglicemice cu hepatomegalie)

Caractere comune	
Debut frecvent neonatal Interval liber scurt (24—48 h) Convulsii hipoglicemice Constituirea rapidă a hepatomegaliei Hipoglicemie severă, declanșată de post Acidoză metabolică cu cetoză și hiperlactacidemie Ameliorare remarcabilă prin aport glucozat (enteral sau parenteral) Semne neurologice discrete sau absente, cu excepția convulsiilor	
Caractere particulare	
Glicogenoza tip I (deficitul în glucozo-6-fosfatază)	Hipoglicemie majoră a jeun Absența răspunsului la glucagon Cetonurie moderată
Deficitul în fructozodifosfatază	Posibilitatea formelor cu debut tardiv Hipoglicemie indusă de fructoză Răspuns normal la glucagon după un prînz cu absența răspunsului la glucagon în stare de post
Deficitul în fosfoenolpiruvat carboxikinază (PEPCK)	Răspuns glicemic normal la încărcarea cu fructoză Lipsa răspunsului glicemic la alanină
Deficit în glicogensintetază	Hipoglicemie moderată Acidoză ușoară Absența răspunsului la glucagon
Boli înrudite, în care deficitele enzimatice nu sînt demonstrate	Forme familiale de hipoglicemie funcțională cu cetoză Acidoză lactică idiopatică recurentă

Tabelul 15

Acidoze metabolice ereditare (tipul II)
Principalele caracteristici ale deficitelor enzimatice ale catabolismului aminoacizilor ramificați

Caractere comune	
Realizează două tipuri de forme : neonatale și tardive, intermitente Semne neurologice grave : comă, hipertonie, mișcări anormale, ataxie Absența sau raritatea convulsiilor Examen visceral negativ Evoluție în puseuri spontane sau declanșate de agresiuni intercurente Acidoză metabolică cu cetonurie particulară (lanțuri lungi) (cu excepția leucinozei) Hiperglicinemie frecventă la cromatografie (cu excepția leucinozei) Hiperamoniemie frecventă (cu excepția leucinozei) Posibilitatea leuconeutropeniei și trombocitopeniei (cu excepția leucinozei) Slabă eficacitate a tratamentului simptomatic asupra semnelor clinice Risc important de retard psihic	

Scanned with OKEN Scanner

	Caractere particulare
Acidemia metilmalonică (metil-malonil-CoA-izomeraza şi metil-malonil-CoA-racemaza)	Posibilitatea formelor sensibile la vitamina B_{12}
Acidemia propionică (propionil-CoA-carboxilaza)	Posibilitatea formelor sensibile la biotină
Acidemia izovalerică (izovaleril-CoA dehidrogenaza)	Urini cu miros de picioare transpirate
B-metilcrotonil glicinuria (B-metil-crotonil-CoA-carboxilaza)	Acidoză uşoară. Urini cu miros de pisică. Posibilitatea de forme sensibile la biotină
Deficitul de B-cetotiolază	Nediferenţiată clinic de acidemia propionică şi metilmalonică
Leucinoza (decarboxilaza-cetoacizilor ramificaţi)	Acidemie uşoară în formele neonatale Reacţie la DNPH intens pozitivă Urini cu miros de zahăr ars Posibilitatea de forme sensibile la tiamină

Tabelul 16

Acidoze metabolice ereditare (tipul III)
Tulburări de utilizare a corpilor cetonici
Deficitul de 3-cetoacid-CoA-transferază : caracteristici clinico-biologice

Realizează două tipuri (forme) : neonatală şi tardivă, intermitentă.
Absenţa sau discreţia semnelor neurologice, în afara acelora determinate de acidoză.
Absenţa arieraţiei mintale.
Evoluţia în puseuri declanşate de infecţii, post- şi prînz bogat în proteine
Acidoză metabolică — severă
Cetonurie intensă şi permanentă
Eficacitatea tratamentului simptomatic şi a regimului bogat în glucoză
Absenţa leucopeniei, trombopeniei şi hiperamoniemiei
Absenţa hipoglicemiei şi hiperlactacidemiei
Deficit enzimatic demonstrabil pe culturi de fibroblaşti cutanaţi şi în rinichi sau creier.

Tabelul 17

Acidoze metabolice ereditare (alte forme)
Acidoze lactice şi hiperlactacidemii ereditare, cu excepţia formelor asociate cu hipoglicemie şi cetoză

Denumirea bolii	Deficitul enzimatic
1. „Hiperlactacidemii congenitale“ Acidoză lactică majoră Hiperlactacidemie izolată Importanţa semnelor neurologice Arieraţie mintală cvasiconstantă Debut frecvent neonatal Evoluţie fatală în 1—3 ani	O observaţie cu deficit de piruvat-dehidrogenază O observaţie cu anomalie a neoglucogenezei Cel mai frecvent, deficitul enzimatic rămîne necunoscut
2. Acidoza lactică neonatală sensibilă la tiamină	Deficit de piruvatcarboxilază
3. Ataxie cu reşute, cu hiperpiruvicemie şi hiperalaninemie	
4. Encefalopatia necrozantă subacută Leigh-Feigin-Wolf	Piruvatdecarboxilază
5. Boli neuromusculare diverse : — Friedreich — Werdnig-Hoffman — Kugelberg-Welander — Distrofia musculară progresivă — Miopatii diverse	Piruvatcarboxilaza ?

Scanned with OKEN Scanner

c) diagnosticul diferențial cu : intoxicația salicilică (care are în comun cu acidocetoza diabetică deshidratarea, poliuria, hiperpneea, uneori acidoză metabolică* ; diferențierea se face pe baza circumstanțelor etiologice, prin testarea urinei cu Phenistix® care dă o coloratie violetă în prezența intoxicației salicilice și prin dozarea salicilemiei) ; meningoencefalitele acute ; alte cauze neurologice (bolile cerebrovasculare, ECA infecțios ș.a.), în care datele clinice și explorările neurologice pun diagnosticul corect.

G. *Evoluția.* În prezența unui tratament adecvat, evoluția este în general favorabilă. Mortalitatea în coma acidocetozică este, totuși, de aproximativ 10%, în special prin complicații infecțioase, cardiace (ca urmare a hipokaliemiei) sau neurologice (consecința edemului cerebral, vezi mai jos). Factorii de prognostic nefavorabil sînt socotiți, la internare, următorii : prezența hipotensiunii arteriale, azotemia, comă profundă, infecțiile asociate.

Coma hiperosmolară (sinonim : coma hiperglicemică, hiperosmolară, noncetotică)

A. *Etiopatogenie.* Coma hiperosmolară este, obișnuit, o complicație severă a diabetului zaharat de tip „adult", fiind favorizată de prezența unei complicații infecțioase** (în special pneumonie sau septicemie cu germeni Gram negativi) sau de limitarea aportului de lichide.

Poate surveni, mai rar, și în diabetul zaharat insulinopriv (de tip „juvenil") tratat cu doze insuficiente de insulină — suficiente pentru a preveni cetoza, dar insuficiente pentru a realiza controlul hiperglicemiei. Asemenea cazuri raportate în literatură sînt rare, dar au fost prezentate și situații de bolnavi cu diabet zaharat insulinopriv care au prezentat ambele tipuri de comă !

Manifestările sînt determinate de deshidratarea extracelulară marcată, ca urmare a diurezei osmotice prelungite și de tulburarea osmolarității plasmatice.

B. *Tablou clinic.* Există semne accentuate de deshidratare extracelulară, semne de șoc hipovolemic. Uneori, sînt prezente sîngerări profuze, determinate probabil de CID cu coagulopatie de consum asociată. Semnele neurologice constau în alterarea senzoriului, tulburări de conștiență (de la obnubilare la comă profundă) și convulsii, generalizate sau motorii focale de tip jacksonian.

C. *Date de laborator.* Definitorii sînt : hiperglicemia severă, absența cetoacidozei (explicația nefiind clară în prezent), hiperosmolaritatea plasmatică, hipervîscozitatea sanguină. La cazurile care au decedat, examenul anatomopatologic a evidențiat prezența trombozei diseminate „in situ", asociată de fenomene hemoragice, mărturie a CID (33).

* În intoxicația salicilică mai caracteristică este alcaloza respiratorie, ca rezultat al hiperpneei centrale.

** Uroculturile, hemoculturile, culturile din LCR sînt indicate de rutină în coma diabetică și hiperosmolară.

Scanned with OKEN Scanner

D. *Evoluția.* Este severă, mortalitatea fiind de aproximativ 50% în cele mai multe serii de cazuri raportate în literatură (7).

Acidoza lactică

A. *Etiopatogenie.* Obișnuit, se înregistrează la bolnavii adulți cu diabet zaharat de tip „matur", tratați cu agenți hipoglicemianți orali, în special cu fenformin (Buformin®). Mecanismul producerii excesive de lactați în aceste cazuri este necunoscut.

De asemenea, la unii bolnavi cu diabet zaharat juvenil, în stadiul de acidocetoză diabetică și depleție volemică, șoc hipovolemic, perturbarea perfuziei tisulare poate conduce la acidoză lactică, care să fie, cel puțin parțial, responsabilă de alterarea conștienței.

B. *Tablou clinic.* Semnele clinice sînt similare cu acelea ale acidocetozei diabetice sau cu alte acidoze metabolice, exceptînd faptul că șocul și hipotensiunea arterială sînt mai frecvente și mai severe.

C. *Date biologice.* Se diferențiază de acidocetoza diabetică prin absența nivelelor crescute de corpi cetonici și absența cetonuriei semnificative.

Acidoza la nivelul SNC complicînd tratamentul acidocetozei diabetice

A. *Etiopatogenie.* Termenul se referă la acidoza tranzitorie a LCR în cazul acidozei sistemice diabetice tratate cu $NaHCO_3$, datorită latenței de revenire la normal a pH-ului LCR.

B. *Tablou clinic.* Acidoza LCR este cauză de alterare tranzitorie a stării de conștiență în cursul terapiei acidocetozei diabetice (deși *biologic* sînt semne că acidocetoza este în acel moment ameliorată !). Administrarea de $NaHCO_3$ în tratamentul acidocetozei diabetice trebuie oprită cînd pH-ul sanguin ajunge la valori de aproximativ 7,20.

Edemul cerebral acut

Este o complicație relativ frecventă la copil a tratamentului acidocetozei diabetice.

A. *Etiopatogenie.* Edemul cerebral acut este legat probabil de dezechilibrul osmotic realizat între plasmă și creier, cînd valorile glicemiei (și — deci — concentrația glucozei în SEC) scad rapid sub efectul terapiei insulinice. În condițiile speciale ale rehidratării bolnavului cu soluții excesiv hipotone*, se realizează un aflux crescut de apă spre creier și edem cerebral.

B. *Tablou clinic.* Prezența ECA trebuie suspectată la bolnavul cu acidocetoză diabetică care rămîne comatos, deși există evidențe clinice și biologice nete ale ameliorării cetoacidozei diabetice și ale glicemiei, sau

* Apariția ECA este prevenită la bolnavul cu acidocetoză diabetică prin administrarea lichidelor de reechilibrare hidroelectrolitică sub formă de soluție de glucoză 5% în apă din momentul în care glicemia scade sub 300 mg%.

Scanned with OKEN Scanner

în situațiile în care tulburările de conștiență, absente inițal, se instalează abia în acest moment. Manifestările clinice sînt reprezentate de : cefalee, somnolență, hiperpirexie, hipotensiune arterială, tahicardie, urmate de comă de profunzime progresivă, asociată cu semne de HIC și semne de hernie transtentorială.

C. *Datele paraclinice*. Esențiale pentru diagnostic sînt semnele oftalmologice și radiologice de HIC.

D. *Evoluție*. În absența tratamentului prompt cu agenți osmotici, ECA poate evolua spre deces. Examenul anatomopatologic al acestor cazuri evidențiază edemul cerebral și prezența semnelor de hernie transtentorială (șanț de compresiune tentorială la nivelul uncusului hipocampului).

De notat că și hiponatremia prin secreție inadecvată de hormon antidiuretic poate fi cauză de hipoosmolaritate, edem cerebral acut și tulburare a stării de conștiență în cursul tratamentului lichidian al acidocetozei diabetice !

Coma hipoglicemică

Vezi cap. 1.3.

Cauze mai rare de perturbare a conștienței — stupor, comă — în diabetul zaharat

Acestea sînt :

- perturbarea difuză a circulației cerebrale prin CID (vezi și coma hiperosmolară) ;
- hipofosfatemia (poate realiza convulsii generalizate, stupor și chiar comă) ;
- uremia sau encefalopatia hipertensivă în cazul existenței unei complicații renale diabetice ;
- scăderea globală a FSC (ca urmare a șocului hipotensiunii arteriale) ;
- hipokaliemia.

Excreția urinară de K+ în diabetul zaharat este crescută datorită diurezei osmotice. Se ajunge la o depleție tisulară de K+. În cursul acidocetozei diabetice, depleția de K+ poate fi mascată de deplasarea K+ din sectorul intracelular în sectorul extracelular („potassium shift") datorată acidozei. Necunoașterea depleției tisulare de K+* poate duce la manifestări serioase de cardiotoxicitate, în cursul terapiei de corecție rapidă a acidozei cu $NaHCO_3$ și insulină : reducerea rapidă sau severă a K+ extracelular poate determina stopul cardiac, cu întreruperea fluxului sanguin cerebral și alterare rapidă a conștienței. Altfel, manifestările neurologice de hipokaliemie sînt predominant neuromusculare : hipotonie, deficit muscular generalizat, diminuarea sau absența reflexelor osteotendinoase, meteorism prin pareză intestinală, insuficiență respiratorie datorată deficitului musculaturii respiratorii.

* O valoare normală a kaliemiei la un bolnav cu acidoză trebuie să sugereze depleția tisulară de K+ !

Scanned with OKEN Scanner

1.6.2. HIPOPITUITARISMUL (INSUFICIENȚA ANTEHIPOFIZARĂ)

1.6.2.1. MECANISMELE PRIN CARE POT APĂREA TULBURĂRI DE CONȘTIENȚĂ ÎN HIPOPITUITARISM

Conform cunoștințelor actuale, mecanismele prin care pot apărea tulburări ale stării de conștiență în hipopituitarism sînt următoarele :

A. *Apoplexia pituitară.* Termenul definește prezența hemoragiei sau infarctului în evoluția unei tumori hipofizare preexistente, simptomatice sau nu. Manifestările neurologice care însoțesc apoplexia pituitară sînt rezultatul hipertensiunii intracraniene (14) sau al eliberării de substanțe nocive rezultate din necroza tumorii în spațiul subarahnoidian (7).

B. *Encefalopatia realizată prin mecanism hormonal.* În acest caz, tulburarea de conștiență este expresia suferinței cerebrale difuze, ca urmare — obișnuit — a deficitului combinat de hormoni suprarenali și tiroidieni, ca urmare a deprivării acestor organe endocrine de hormonii tropi hipofizari.

Tabloul clinic este asemănător insuficienței corticosuprarenale (vezi pag. 90), insuficienței tiroidiene (vezi pag. 82) sau este o combinație a acestora.

De notat că tratamentul hormonal trebuie să se adreseze ambelor insuficiențe endocrine, pe care — dacă e unilateral — le poate precipita !

C. *Sensibilitatea excesivă la medicamente sedative sau narcotice.* Această particularitate este recunoscută și în precipitarea comei mixedematoase (vezi pag. 87).

1.6.2.2. MODIFICĂRILE STĂRII DE CONȘTIENȚĂ ÎN INSUFICIENȚA HIPOFIZEI ANTERIOARE

Hipopituitarismul — deficitul hormonilor hipofizei anterioare — poate fi izolat sau combinat.

A. *Tabloul clinic al hipopituitarismului combinat* este dominat, la copil, de întîrzierea de creștere ca urmare a deficitului STH ; vîrsta osoasă este, de asemenea întîrziată. Alte semne clinice sînt :

— astenia, fatigabilitatea ;

— cefaleea și torpoarea mentală ;

— susceptibilitatea crescută la frig ;

— tendința la hipoglicemie și comă hipoglicemică ;

— întîrziere pubertară, cu nedezvoltarea caracterelor sexuale secundare, hipogonadism ;

— aspect infiltrat, mixedematos, în fazele avansate, ca și cum insuficiența tiroidiană ar fi factorul dominant ;

— prezența diabetului insipid, care sugerează interesarea hipotalamică. *Sindromul hipotalamic*, datorat leziunii primare (cel mai adesea neoplazice) este compus din următoarele manifestări : obezitate, anorexie, somnolență, comportament hiperkinetic (uneori).

B. *Deficitele izolate de tropi hipofizari :*

— *Deficitul izolat de STH* se poate manifesta, la sugar și copilul mic, prin hipoglicemie, care poate evolua spre comă hipoglicemică.

Scanned with OKEN Scanner

— *Deficitul de hormon tireotrop.* Poate fi de cauză hipotalamică sau hipofizară. Se manifestă prin somnolență, astenie, paloare, infiltrație mixedematoasă a tegumentelor. Deficitul izolat de hormon tireotrop este rar, de obicei fiind asociat cu insuficiența hormonului somatotrop sau gonadotrop hipofizar.

— *Deficitul de ACTH.* Este cel mai sever dintre deficitele de tropi hipofizari ; se observă, de obicei, în leziunile pituitare masive, fiind asociat cu semne de deficiență și a altor tropi hipofizari. Clinic, se manifestă prin răspuns inadecvat la *stress* (infecții intercurente sau *stress* chirurgical), cu greață, vărsături, hipertermie, colaps. Hipovolemia și hiperkaliemia sînt rare în absența vărsăturilor, diareei sau diabetului insipid, deoarece secreția de aldosteron este menținută în mare măsură de sistemul renină-angiotensină. În unele cazuri poate exista hiponatremie, ca urmare a asocierii SIADH.

1.6.2.3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INSUFICIENȚEI HIPOFIZARE

Este înfățișat, sintetic și succint, în tabelul 18.

Tabelul 18

Explorarea paraclinică în hipopituitarism

A. *Radiografia de craniu, radiografia de șa turcică, scintigrafia cerebrală, TCA* (pentru depistarea unei cauze tumorale, hipotalamo-hipofizare).

B. *Teste pentru evidențierea deficitului de STH*

1. Nivelele bazale de STH (<5 ng/ml)
2. Teste de provocare a secreției de STH :
   Inducerea hipoglicemiei prin administrarea de insulină i.v. 0,1 g/kg*
   Testul cu l-DOPA
   Testul cu glucagon
   Perfuzia de arginină

C. *Teste pentru evaluarea rezervei de hormon tireotrop*

Nivelele sanguine de hormoni tiroidieni (T_3, T_4, ↓)
Nivelele sanguine TSH (↓)
Testul de eliberare a TSH ca răspuns la TRH (negativ în prezența disfuncției hipotalamice)

D. *Teste pentru evidențierea deficitului de ACTH*

Nivelele bazale matinale plasmatice de cortizol (↓), eliminarea urinară/24 ore a 17-OH steroizilor (↓)
Răspunsul ACTH la hipoglicemie (vezi mai sus)
Testul cu metopironă (blochează etapa 11 β-hidroxilării în biosinteza cortizolului ; această blocare induce creșterea secreției ACTH, prevenind inhibiția *feed-back* normală a axului hipotalamo-hipofizar de către cortizol)

E. *Teste pentru evidențierea deficitului de gonadotropi hipofizari*

Nivelele plasmatice de FSH și LH (scăzute chiar sub valorile scăzute prepubertare)
Nivelele de prolactină (creșterea bazală sugerează un deficit hipotalamic).

* Risc crescut la bolnavii sub 5 ani, hipotrofici, cu nivele bazale scăzute ale glicemiei.

Scanned with OKEN Scanner

1.6.2.4. ETIOLOGIA HIPOPITUITARISMULUI

Clasificarea etiologică a hipopituitarismului este prezentată în tabelul 19.

Tabelul 19

Clasificarea etiologică a hipopituitarismului

I. NEOPLASME

A. *Hipotalamice:*
Craniofaringioame
Metastaze neoplazice
Alte cauze neoplazice (meningioame, hamartoame, teratoame, pinealom ectopic, infiltrația SNC în leucemii și limfoame maligne)

B. *Hipofizare:*
Adenoame*
Meningioame
Alte tumori neoplazice (glioame, cordoame, chisturi, metastaze neoplazice)

II. BOLI CONGENITALE SAU EREDITARE

Aplazia sau hipoplazia hipofizei**
Deficitul izolat de STH
Deficitul idiopatic de hormon tireotrop
Deficitul izolat de ACTH
Deficitele hormonale multiple

III. CAUZE VASCULARE

Infarctul hipofizei***
Sicklemia****
Vasculitele

IV. CAUZE INFECȚIOASE SAU GRANULOMATOASE

Sarcoidoza
Meningita tuberculoasă
Alte cauze infecțioase sau granulomatoase (meningite, lues, infecții micotice ale SNC, toxoplasmoza, granulomatoza Wegener)

V. AGENȚI FIZICI

Traumatisme craniocerebrale*****
Intervenții neurochirurgicale
Radiații

---

* Pot apărea în cadrul sindromului de tumori endocrine multiple (Wermer tip I), caracterizat prin : caracter familial, transmisie genetică autosomal dominantă, predispoziție pentru tumori hipofizare, paratiroidiene, pancreatice ș.a.

** Este rară ; asociere frecventă cu malformații congenitale ca : anencefalie, holoprosencefalie, displazia septo-optică, defecte de sudură ale mugurilor faciali, incisiv maxilar central solitar.

*** Mai frecvent la adult, ca o complicație obstetricală (sindromul Sheehan).

**** Sickelmia este o cauză rară de apoplexie pituitară, manifestată prin cefalee severă, deseori bitemporală, febră, defecte de cîmp vizual, paralizii oculomotorii. Pot exista : fotofobie, redoare de ceafă, comă, semne neurologice de localizare. Examenul fundului de ochi decelează prezența edemului papilar. Puncția lombară evidențiază LCR hemoragic.

***** Inclusiv traumatismul obstetrical și hipoxia la naștere.

1.6.3. HIPOTIROIDISMUL

1.6.3.1. EFECTELE FIZIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI LA NIVELUL SNC

Hormonii tiroidieni (T_3, T_4) exercită efecte fiziologice importante la nivelul creierului :

— cresc consumul de oxigen la nivel cerebral ;

— cresc sinteza de nucleoproteine și proteine la nivelul neuronilor ;
— influențează creșterea și dezvoltarea creierului ;
— afectează metabolismul hidrocarbonatelor, lipidelor și vitaminelor la nivel cerebral.

Hormonii tiroidieni sînt factori critici pentru dezvoltarea (maturarea) SNC la sugar și copilul mic ; carența acestor hormoni în perioadele critice de maturare cerebrală produce efecte nefavorabile, ireversibile.

Studiile recente au demonstrat baza celulară a acțiunii hormonilor tiroidieni : hormonii liberi intră în celulă, se leagă de receptori specifici din citosol pentru T_3 și T_4 și sînt transportați pentru a-și exercita efectele la nivel mitocondrial (unde intervin în principal în cuplarea proceselor oxidative cerebrale cu fosforilarea) și la nivel nuclear (unde activează transcripția în sinteza proteinelor specifice celulare sub control genetic).

1.6.3.2. MECANISMELE PRIN CARE INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ POATE CONDUCE LA ALTERAREA CONȘTIENȚEI

Creierul suferă profund în insuficiența tiroidiană instalată în perioada intrauterină (encefalopatia din cretinismul endemic și din mixedemul congenital). Starea comatoasă este expresia suferinței cerebrale difuze, care interesează atît emisferele cerebrale, cît și structurile activatoare din trunchiul cerebral. Evidente în acest scop sînt (109) :
— scăderea FSC cu 38% față de normal ;
— scăderea consumului de oxigen al creierului cu 73% față de valorile normale ;
— reducerea cu 27% a utilizării cerebrale a oxigenului ;
— scăderea cu 20% a consumului cerebral de glucoză ;
— modificarea activității bioelectrice a creierului, tradusă de înregistrările EEG care evidențiază trasee caracterizate prin microvoltaj și predominanța undelor lente, cu frecvența de 3—6 cicli/sec.

Au mai fost implicate în patogenia manifestărilor neurologice din insuficiența tiroidiană și infiltrația mucoidă cerebrală (10), ca și SIADH, care survine cu certitudine în cazurile de comă hipotiroidiană și este cauză de edem cerebral acut.

1.6.3.3. TABLOUL CLINIC AL HIPOTIROIDISMULUI INFANTIL ȘI JUVENIL

Manifestările clinice ale hipotiroidismului sînt variate, în funcție de vîrsta debutului.

A. *În perioada neonatală**. Manifestările clinice caracteristice sînt : persistența anormală a icterului fiziologic, țipătul răgușit, grosolan, ten-

* Frecvența hipotiroidismului neonatal se estimează la aproximativ 1/5 000 nou-născuți vii.

Scanned with OKEN Scanner

dința la constipație, somnolența, dificultățile de alimentație și dificultățile respiratorii (inclusiv apneea), datorate în parte macroglosiei. Diagnosticul se stabilește prin dozarea T_3, T_4 și/sau TSH în sîngele din cordon, sau în sîngele periferic, prin metode radioimunologice (vezi mai jos).

B. *În perioada de sugar.* Se notează, în formele caracteristice : hipotermia, întîrzierea în dezvoltarea psihomotorie, o serie de caracteristici somatice revelatorii (hipostatură cu extremități scurte, macrocefalie, facies cu trăsături grosolane, macroglosie cu protruzia limbii, nas lățit, hipertelorism, păr aspru, tegumente uscate, abdomen proeminent cu hernie ombilicală), infiltrație mixedematoasă* cu localizare palpebrală, în regiunea dorsală a mîinii și a organelor genitale externe, hipotonie musculară și — uneori — hipertrofie musculară**. Există, de asemenea, frecvent cardiomegalie și sufluri cardiace.

C. *În perioada de copil mare.* Tabloul clinic este intermediar între manifestările hipotiroidismului infantil și cele ale bolii la adult. Se notează :

— întîrzierea creșterii staturale (nanism) ;
— retardarea maturației sexuale (pubertate tardivă) ;
— performanțe școlare slabe ;
— manifestări ale hipotiroidismului de tip adult, prezente în mod variabil : somnolență, constipație, intoleranță la frig, lentoarea activităților mentale și fizice, uscăciunea tegumentelor, vocea de tonalitate joasă și răgușită ;
— tablou mixedematos florid în formele severe : facies infiltrat, grosolan, inexpresiv, păr aspru, edeme periorbitare, macroglosie, tegumente palide, uscate, reci, aspre la palpare, cardiomegalie (dilatație cardiacă sau efuziune pericardică), ileus adinamic***, prelungirea fazei de relaxare a ROT****.

Radiografia scheletului prezintă întîrzierea marcată de apariție a nucleilor de osificare epifizari și sudarea tardivă a epifizelor.

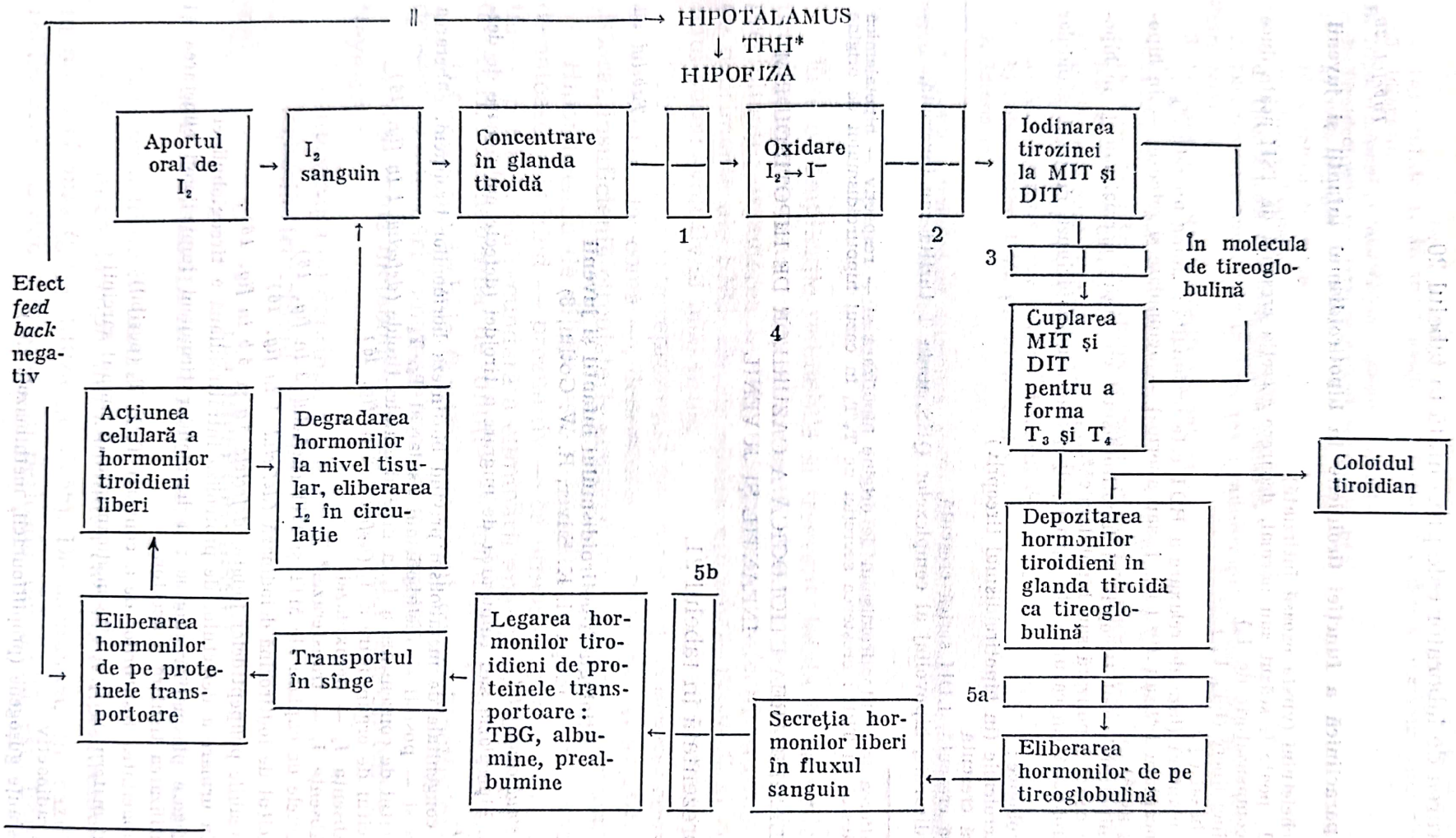
1.6.3.4. EXPLORAREA DE LABORATOR A HIPOTIROIDISMULUI INFANTIL ȘI JUVENIL

În prezent, etapele biosintezei hormonilor tiroidieni și soarta acestora după eliberare la nivelul glandei tiroide sînt bine precizate. Înfățișarea succintă a acestora (fig. 16) are deosebită valoare pentru înțelegerea explorării de laborator a hipotiroidismului infantil și juvenil, ca și pentru diagnosticul etiologic (vezi mai jos).

---

* Mixedem = acumularea de mucopolizaharide hidrofile în substanța fundamentală din derm și alte țesuturi, care conduce la îngroșarea trăsăturilor faciale și senzația de împăstare a pielii.
** Sindromul Kocher-Debré-Sémélaigne.
*** Poate pune probleme de diagnostic diferențial cu megacolonul congenital.
**** „Hung-up reflex".

Scanned with OKEN Scanner



* În situații patologice — hipertiroidism — intervine și „imunoglobulina tireostimulatoare specifică umană" (HTSI = „human specific thyroid stimmulator immunoglobuline".

1—5 = defecte enzimatice specifice.

Fig. 16 — Metabolismul hormonilor tiroidieni (după H. Silver, R. W. Gotlin, 8).

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea de laborator este prezentată în tabelul 20.

Tabelul 20

Explorarea paraclinică a funcției tiroidiene în hipotiroidismul infantil și juvenil

Radiografia scheletului (vîrsta osoasă întîrziată)
Dozarea T_4 (T_3 poate fi scăzut sau normal, deoarece secreția crescută de TSH poate duce la o secreție compensatorie de T_3)
Indexul tiroxinei libere (FT_4 I ↓)
Metabolismul bazal (↓)
Reflexograma plantară (faza de relaxare a ROT este prelungită: „hung up reflex")
Testul de iodocaptare I^{131} sau I^{125} (↓; ↑ sau anormal — acumulare și retenție — în hipotiroidismul cu gușă)
TSH (↑ în hipotiroidismul tireopriv și hipotiroidismul cu gușă; normal sau ↓ în hipotiroidismul de cauză hipofizară sau hipotalamică*)
Scintigrafie tiroidiană (în cazurile de aplazie/hipoplazie sau suspiciunea de țesut glandular ectopic)
Alte semne biologice:
— hipercolesterolemie (în hipotiroidismul tireopriv)
— CPK serică crescută
— GOT serică crescută, LDH serică crescută
— ECG: bradicardie, hipovoltaj al complexelor QRS, unda T turtită sau inversată.

* Diferențierea între hipotiroidismul de origine hipofizară și — respectiv — hipotalamică se face prin testul cu TRH: creșterea secreției de T_4/T_3 în cazul hipotiroidismului de origine hipotalamică.

1.6.3.5. CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A CAZURILOR DE HIPOTIROIDISM INFANTIL ȘI JUVENIL

Este prezentată în tabelul 21.

Tabelul 21

Etiologia hipotiroidismului infantil și juvenil
(după H. K. Silver, R. W. Gotlin, 8)

A. *Hipotiroidismul congenital*
1. Aplazia, hiperplazia sau tulburarea de migrare a tiroidei (defecte embrionare de dezvoltare)
2. Erorile congenitale de metabolism privind biosinteza hormonilor tiroidieni, eliberarea acestora și — posibil — metabolismul tisular al T_3, T_4
   a) Deficitul de concentrare a I_2 la nivelul glandei tiroide *(defectul 1 în fig. 16)*
   b) Deficitul de organificare a I_2 *(defectul 2 în fig. 16)*
      α) Absența I_2 — peroxidazei
      β) Absența I_2 — transferazei*
   c) Defectele de cuplare ale MIT și DIT *(defectul 3 în fig. 16)*
   d) Deficitul de iodtirozină-deiodinază *(defectul 4 în fig. 16)*
   e) Anomaliile polipeptidelor iodate *(defectele 5 a și 5 b în fig. 16)*;
      α) Ca urmare a defectului de proteoliză intratiroidiană a tireoglobulinei
      β) Legare plasmatică anormală a hormonilor tiroidieni împiedicînd eliberarea și utilizarea tisulară a acestora
   f) Incapacitatea țesuturilor de a converti T_4 la T_3 (posibil)
3. Aportul matern de I_2 și alte medicamente în timpul sarcinii:
   a) Iod
   b) Iod radioactiv
   c) Substanțe gușogene (propiltiouracil, methimazole ș.a.)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20 (continuare)

4. Deficitul de I_2 de aport exogen (cretinismul endemic, distrofia endemică tireopată)
5. Idiopatic

B. *Hipotiroidismul cîștigat (hipotiroidismul juvenil)*

1. Tiroidectomia sau terapia cu iod radioactiv pentru :
   a) Tireotoxicoză
   b) Neoplasm tiroidian
   c) Tiroidă lingual ă
   d) Tiroidă izolată situată pe linia mediană
2. Distrugerea tiroidei prin iradiere (ex. : radioterapia pentru limfoame maligne cu localizare cervicală)
3. Deficitul de hormon tireotrop hipofizar
   a) Izolat
   b) Asociat cu deficitul altor tropi hipofizari (prin hipopituitarism)
4. Deficitul de TRH ca urmare a leziunilor hipotalamice (tumorale, abcese, hemoragii, boli granulomatoase ș.a.)
5. Boală autoimună (tiroidita limfocitară)
6. De cauză medicamentoasă :
   a) Administrarea excesivă sau deficitul de I_2
   b) Cobalt, litiu, PAS, propiltiouracil ș.a.
7. Idiopatic

* Absența I_2-transferazei determină *sindromul Pendred* = gușă hipotiroidiană + surditate nervoasă congenitală, cu caracter familial.

1.6.3.6. COMA MIXEDEMATOASĂ

Este o complicație redutabilă și frecvent fatală în cazurile de hipotiroidism cronic sever. Este declanșată deseori, de prezența unor factori precipitanți : expunerea la frig, traumatisme, infecții sau administrarea de deprimante ale SNC. Encefalopatia episodică poate fi și complicația unui puseu evolutiv al unei tiroidite.

Tabloul clinic este reprezentat de hipotermie, alterarea conștienței — de la stupor la comă —, depresiune respiratorie ($Pa\,CO_2\uparrow$, anoxemie ușoară), insuficiență circulatorie acută cu hipotensiune arterială.

Hiponatremia de diluție este o complicație frecventă a comei mixedematoase, rezultînd — prezumtiv — ca urmare a perfuziei renale deficitare și perturbarea secundară a eliminării apei și/sau secreției inadecvate de ADH. Hiponatremia de diluție se manifestă prin comă și convulsii.

Diferențierea trebuie făcută — în cazul comei hipotiroidiene — îndeosebi cu alte stări comatoase însoțite de hipotermie :

— alte come metabolice, în special coma hipoglicemică, sindromul Reye ș.a. ;

— intoxicația cu deprimante ale SNC ;

— leziunile trunchiului cerebral.

1.6.4. HIPERTIROIDISMUL

1.6.4.1. ETIOLOGIA HIPERTIROIDISMULUI INFANTIL ȘI JUVENIL

Este prezentată în tabelul 22.

Subliniem că, la copil, în majoritatea cazurilor hipertiroidismul apare în *boala Graves* (gușa difuză „toxică"). De asemenea, în cazul hipertiroidismului cu debut precoce, în perioada neonatală, este implicat frec-

Tabelul 22

Clasificarea etiologică a hipertiroidismului copilului

1. Boala Graves. Cea mai frecventă. Etiologia nu este precis determinată. Există evidențe în favoarea unei patogenii autoimune, genetic determinate (asocierea cu alte boli autoimune, caracterul familial, predilecția pentru sexul feminin, evidențierea imunoglobulinei specifice umane tireostimulante — HTSI). În declanșarea bolii joacă un rol și unii factori precipitanți ca: *stress*-urile psihice, tulburările primare ale funcției hipofizare, bolile infecțioase.
2. Hipertiroidismul tranzitoriu al nou-născuților ai mamelor cu boală Graves în antecedente sau activă.
3. Tumorile tiroidiene hipersecretante:
   a) Gușa „toxică" multinodulară
   b) Adenomul „toxic" tiroidian.
4. Tumori extratiroidiene secretante de substanțe cu activitate tireotropă — „thyrotropin like" (tumorile de origine trofoblastică, ex.: coriocarcinomul testicular).
5. Tumoră pituitară secretantă de TSH (foarte rare).
6. Țesut tiroidian ectopic (rar, localizare la nivelul ovarului, „gușa ovariană" — „struma ovarii").
7. Excesul terapeutic de hormoni tiroidieni.

vent hipertiroidismul tranzitoriu al nou-născuților din mame cu boală Graves sau — mai rar — debutul neonatal al bolii Graves.

Conform cunoștințelor actuale, boala Graves este o boală autoimună. Argumentele în favoarea patogeniei autoimune a acestei endocrinopatii sînt:

— argumentele clinice: mărirea tiroidei, splenomegalia, adenopatiile, infiltrarea glandei tiroide și țesutului retroocular cu limfoplasmocite, limfocitoza periferică;

— demonstrarea prezenței unui autoanticorp antitiroidian din clasa IgG — HTSI — imunoglobulina specifică tireostimulantă umană („human specific thyroid stimmulator immunoglobulin") în sîngele bolnavilor cu boală Graves; acest autoanticorp are capacitatea de a trece transplacentar, fiind găsit în sîngele nou-născuților ai mamelor cu boala Graves activă care prezintă manifestări de hipertiroidism congenital;

— demonstrarea producerii unei varietăți de alți autoanticorpi ca: LATS („long acting thyroid stimmulator"), anticorpi LATS-protectori ș.a.;

— evidențe că și imunitatea celulară este afectată de boala Graves;

— asocierea cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B_8;

— coexistența bolii cu tiroidita limfocitară;

— asocierea frecventă cu alte boli autoimune ca: anemia pernicioasă, insuficiența CSR idiopatică, *myasthenia gravis*, lupusul eritematos sistemic ș.a.

Patogenic, HTSI se leagă la receptorii tiroidieni pentru TSH și declanșează mecanismele normale de acțiune puse în joc fiziologic de TSH, avînd ca rezultat *autonomia tiroidiană** și *hipertiroidismul*.

1.6.4.2. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL HIPERTIROIDISMULUI

Definirea hipertiroidismului se face pe baza următoarelor criterii de laborator:

— metabolism bazal crescut (test destul de grosier);

— captarea I_2 radioactiv de către tiroidă crescută;

* În sensul că și producerea hormonilor tiroidieni nu mai este reglată de mecanismul *feed-back* T_4 → hipotalamus → TRH → TSH → T_4.

— nivele serice de T_4 și T_3 crescute* ;
— nivele serice scăzute ale tireotropinei (TSH) ;
— nivele serice crescute de HTSI.

1.6.4.3. TABLOU CLINIC

Caracteristicile clinice definitorii ale bolii Graves și ale hipertiroidismului congenital sînt prezentate succint în tabelele 23 și 24.

Tabelul 23

Caracteristicile clinice definitorii ale bolii Graves

Debutul în adolescență (sub 5% din cazuri au debutat la o vîrstă mai mică de 15 ani). Incidența mai frecventă la sexul feminin (raport F/B 5/1).
Evoluția simptomelor nu este așa de fulminantă ca la adult (de la debut la tabloul complet, intervalul de timp fiind de 6—12 luni).
Deseori se întîlnesc, ca factori precipitanți, traumele psihice, infecțiile ș.a.
Debutul la adolescent este reprezentat de: tulburări emoționale (labilitate), hiperactivitate, scăderea randamentului școlar.
Manifestările perioadei de stare sînt: tremor digital, apetit crescut (deși creșterea ponderală este nulă sau se înregistrează scădere ponderală), *flush* facial, tegumente catifelate și umede, hipertranspirație, tahicardie, palpitații, dispnee.
Tiroida este, de obicei, uniform mărită de volum, pot exista sufluri sau freamăt catar la acest nivel.
Există hipotonie musculară, care — în unele cazuri — poate fi severă, cu accese de cădere („falling spells").
TA este mărită (hipertensiune arterială sistolică), de asemenea pulsul este amplu.
Se pot evidenția semne oculare specifice:
— *semnul Graefe:* ptoza pleoapei superioare cînd ochii privesc inferior ;
— *semnul Moebius:* incapacitatea convergenței ;
— *semnul Stelway:* retracția pleoapei superioare și clipit rar.
Fibrilația cardiacă și insuficiența cardiacă sînt rare la adolescent, poate exista un suflu sistolic apical (de insuficiență mitrală).
Obișnuit talia este înaltă, vîrsta osoasă accelerată, maturizarea sexuală normală ; amenoreea poate apare la fetele pubere.

Tabelul 24

Semnele clinice ale hipertiroidismului congenital

Mamele prezintă anamneză recentă sau semne clinice de boală Graves activă în cursul sarcinii (nivelele crescute de HTSI la mamă au o bună valoare predictivă pentru apariția hipertiroidismului la nou-născut !)
Prematuritatea este frecventă.
Majoritatea cazurilor au gușă.
Semnele clinice caracteristice sînt: agitație, iritabilitate, hiperactivitate, exoftalmie, apetit vorace, scădere ponderală, hepatomegalie progresivă, icter.
Insuficiența cardiacă neonatală este frecventă.
Vîrsta osoasă este avansată, sînt prezente — frecvent — bose frontale și manifestări de sinostoză craniană la cei cu manifestări clinice persistente.
Nou-născuții cu hipertiroidism prezintă nivele crescute sanguine de HTSI (se datoresc, ca și manifestările clinice, transferului transplacentar de la mamă ; remisiunea manifestărilor este paralelă cu dispariția imunoglobulinei tireostimulante din circulație).
În majoritatea cazurilor, evoluția este tranzitorie (în 6—12 săptămîni de viață extrauterină)

* Uneori, valorile T_4 sînt normale, dar valorile serice ale T_3 sînt crescute („tireotoxicoza T_3").

Scanned with OKEN Scanner

1.6.4.4. MODALITĂȚI DE APARIȚIE A STĂRII COMATOASE ÎN HIPERTIROIDISM

A. *Criza tiroidiană* (sinonim : „Furtuna tiroidiană" „thyroid storm"). Este rară la copil. Reprezintă o formă de hipertiroidism manifestată prin debut acut, hipertermie, tahicardie severă, agitație. Evoluția poate fi rapidă, spre delir, comă și deces. S-a descris și un hipertiroidism „apatic" sau „mascat", caracterizat prin neliniște extremă, apatie, cașexie, obnubilare. Poate exista o asociere a celor două forme.

B. *Formele grave de hipertiroidism congenital.* Pe lîngă manifestările caracteristice (vezi tabelul 24), formele grave de hipertiroidism congenital prezintă : hipertermie, tahipnee, tahicardie extremă, semne de deshidratare acută, scădere ponderală. Insuficiența cardiacă este frecventă. Pot exista manifestări de insuficiență respiratorie prin compresiunea exercitată de istmul tiroidian lărgit (poate necesita transsecțiune chirurgicală pentru rezolvarea insuficienței respiratorii !). În absența tratamentului adecvat, evoluția poate fi spre comă și deces.

1.6.5. INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ (CSR)

Insuficiența CSR se definește prin producția deficitară de cortizol și/sau aldosteron, datorită unor afecțiuni variate — congenitale sau cîștigate — care pot afecta primar hipotalamusul, hipofiza sau CSR.

1.6.5.1. ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI CSR

Este înfățișată în tabelul 25.

Tabelul 25

Etiologia insuficienței corticosuprarenaliene la sugar și copil

A. *Deficitul de CRF*
1. Anomalii hipotalamice (anencefalie, holoprosencefalie)
2. Leziuni distructive hipotalamice (tumori, traumatisme craniene)
3. Idiopatic

B. *Deficitul de ACTH*
1. Aplazia (hipoplazia hipofizară)
2. Leziuni distructive hipofizare (craniofaringioame, traume)
3. „Hipofizita" autoimună.

C. *Hipoplazia sau aplazia primară a CSR*
1. Forme cu transmisie X-linkată
2. Forme cu transmisie autosomal recesivă
3. Forme sporadice

D. *Deficitul familial de glucocorticoizi*

E. *Deficite congenitale ale steroidogenezei suprarenaliene*
1. Hiperplazia congenitală a suprarenalelor
   a) Hiperplazia lipoidă a SR (deficitul de desmolază)
   b) Deficitul de 3-β-hidroxisteroid dehidrogenază
   c) Deficitul de 21-hidroxilază
2. Deficite izolate ale sintezei de aldosteron
   a) Deficitul de 18-hidroxilază
   b) Deficitul de 18-oxidază (corticosteron metiloxidază)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 25 (continuare)

F. *Pseudohipoaldosteronismul* (lipsa de răspuns a tubului renal la mineralocorticoizi)

G. *Leziuni distructive ale CSR*

1. Leziuni granulomatoase (tuberculoză)
2. Adrenalita autoimună (boala Addison idiopatică)
   a) Izolat
   b) Asociat cu alte endocrinopatii autoimune (hipotiroidism, hipoparatiroidism, diabet zaharat, anemie pernicioasă) sau candidioză mucocutanată (sindrom Schmidt)
3. Adrenoleucodistrofia (leucodistrofia sudanofilă)
4. Cu transmisie X-linkată
5. În hemoragia SR neonatală
6. Infecții acute (sindrom Waterhouse-Friderichsen)
7. Deficitul de lipază acidă lizozomală (sindrom Wolman)

H. *Iatrogen*

1. Oprirea bruscă a corticoterapiei de lungă durată sau a terapiei cu ACTH
2. După chirurgia tumorilor CSR
3. După adrenalectomie pentru boala Cushing
4. Medicamentos
   a) Aminoglutetimid
   b) Mitotan
   c) Metapirona

I. *Supresia CSR fetale*

1. Sindrom Cushing matern (?)

1.6.5.2. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INSUFICIENȚEI CSR

După modalitatea de instalare a manifestărilor se disting două tablouri clinice : forma acută : „criza suprarenaliană“ („adrenal crisis“) și forma cronică. Caracteristicile succinte ale acestor două forme de insuficiență corticosuprarenală sînt prezentate în tabelul 26.

Tabelul 26

Manifestările insuficienței corticosuprarenale

Formele acute „Criza suprarenaliană“ („adrenal crisis“)	*Formele cronice* (Boala Addison)
Debut brusc Vărsături, diaree, dureri abdominale, semne de deshidratare acută, colaps hipovolemic (anhidremic), febră urmată de hipotermie, stare confuzională sau comă $Na^+_s \downarrow$, $Cl^-_s \downarrow$, $HCO^-_{3s} \uparrow$, $K^+_s \uparrow$ Uree sanguină crescută $Na^+_u \uparrow$, $K^+_u \downarrow$, raport $Na^+_u / K^+_u \uparrow$ $pH_{act} \downarrow$, BE $\downarrow$, $PaCO_2 \downarrow$ Nivelele cortizolului sanguin scăzute, eliminări urinare de 17-OH steroizi scăzute Factorul precipitant deseori identificabil : infecție acută, traumatism, *stress* chirurgical, expunere la căldură, medicamente (sedative, narcotice ș.a.).	Debut progresiv cu astenie, fatigabilitate, paloare, scădere ponderală Pe acest fond survin episoade de acutizare cu greață, vărsături, diaree, hipotensiune arterială, letargie, provocate de *stress*-uri (infecțioase, traumatice, chirurgicale) Apetit crescut pentru sare Hiperpigmentația tegumentelor și mucoaselor (mai ales la nivelul plicilor, regiunii genitale, ombilicului, mameloanelor și locurilor expuse traumatismelor) Hipotensiune arterială, cord (radiologic) mic Nivele serice scăzute de Na^+ și crescute de K^+, scăderea cortizolului și 17-OH steroizilor sanguini, eliminări urinare de 17-OH steroizi crescute, eozinofilie, neutropenie ușoară

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26 (continuare)

Diagnostic diferențial cu :	*Diagnostic diferențial* cu :
— infecțiile acute severe, — coma diabetică, — intoxicațiile acute, — suferințele acute ale SNC, — la nou-născut cu detresa respiratorie și hemoragiile intracraniene.	— anorexia nervoasă ; — bolile neuromusculare (myasthenia gravis ș.a.), — nefritele cronice cu SPS ; — infecțiile cronice debilitante (tuberculoza) ; — crizele hipoglicemice recurente.

1.6.5.3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INSUFICIENȚEI CSR

Se bazează pe următoarele date paraclinice :

1) semne de laborator sugestive pentru insuficiența corticosuprarenală :

a. ionograma sanguină : $Na_s^+\downarrow$, $Cl_s^-\downarrow$, $HCO_3^-\downarrow$, $K_s^+\uparrow$;

b. examenul EAB prin micrometoda Astrup ($pH_{act}\downarrow$, $BE\downarrow$, $PaCO_2\downarrow$) ;

c. ureea sanguină crescută ;

d. ionograma urinară : $Na_u^+\uparrow$, K_u^+, N sau $\downarrow$, raport $Na_u^+/K_u^+\uparrow$;

e. eozinofilie, neutropenie moderată ;

2) teste endocrinologice de confirmare :

a) nivelele sanguine de cortizol scăzute, nivelele plasmatice de ACTH crescute (exceptînd cazurile datorate leziunilor hipotalamice, prin deficit de CRF și cele datorate insuficienței hipofizare prin deficit de ACTH) ;

b) eliminările urinare de 17-OH steroizi scăzute și care nu cresc la stimularea prin ACTH (testul de stimulare cu ACTH) ;

c) eliminările urinare de 17-cetosteroizi scăzute, exceptînd cazurile asociate cu hiperplazia congenitală a CSR sau tumorile CSR virilizante ;

d) testul cu metopironă este util în testarea funcției hipofizare și diagnosticarea insuficienței CSR secundare insuficienței hipofizare, dar este periculos putînd precipita criza suprarenaliană la bolnavul cu funcție compromisă !

1.6.5.4. MODALITĂȚI DE APARIȚIE A STĂRII COMATOASE ÎN INSUFICIENȚA CSR

A. În cazurile de insuficiență CSR realizată în cadrul hipoplaziei suprarenalelor, în deficitele de steroidogeneză și în pseudohipoaldosteronism, manifestările clinice sînt acelea ale sindromului de pierdere de sare (SPS) și debutează la scurt timp de la naștere. Sînt reprezentate de : absența creșterii ponderale, vărsături, anorexie, semne de deshidratare acută, letargie. Dacă boala nu este recunoscută și tratată prompt substitutiv, se instalează șocul hipovolemic (anhidremic), care poate evolua spre comă și deces. Starea comatoasă este expresia reducerii fluxului sanguin cerebral și a hipoxiei cerebrale.

B. În *boala Addison*, debutul este, obișnuit, progresiv și se realizează la copilul mai mare. Semnele inițiale sînt : hipotonia musculară, astenia, anorexia, scăderea ponderală urmată de emaciere progresivă, hipotensiune arterială, dureri abdominale* și apetit crescut pentru sare.

* Pot mima un abdomen acut !

Scanned with OKEN Scanner

Dacă afecțiunea nu este recunoscută și tratată, în prezența unor factori precipitanți (infecții acute, traumatisme, surmenaj, expunere la căldură excesivă, intervenții chirurgicale, medicamente : barbiturice, morfină, laxative, insulină ș.a.) se instalează *criza suprarenaliană*, care constă în dezvoltarea bruscă a cianozei, cu piele rece, umedă, puls slab, rapid, hipotensiune arterială, tahipnee și dispnee. Fenomenele — în absența tratamentului intensiv (v. pag. 207) — progresează rapid spre comă și deces.

Manifestările neurologice ale crizei suprarenaliene sînt similare cu acelea ale altor encefalopatii metabolice, de care se deosebesc însă prin :

- prezența hipotoniei musculare marcate, asociate cu hiperreflexie osteotendinoasă, datorată hipokaliemiei ;
- prezența frecventă a convulsiilor generalizate (datorate hipernatremiei și intoxicației cu apă) ;
- prezența edemului papilar (reflectă edemul cerebral acut).

Manifestările EEG sînt caracterizate prin trasee lente difuze.

ECG reflectă hiperkaliemia.

Hiperpigmentarea cutaneomucoasă este, de asemenea, un semn important pentru diagnostic. Ea apare în bolile cu deficit de cortizol și secreție crescută de ACTH (hipoplazia primară a suprarenalelor, deficitele familiale de glucocorticoizi, boală Addison). Debutul hiperpigmentării se realizează la față și pe mîini, dar aceasta este mai intensă în zonele genitale, la nivelul ombilicului, axilar, mamelonar, articular și la nivelul cicatricelor, ca și pe zonele tegumentare expuse. Mucoasa bucală prezintă o colorație brun-albăstruie.

Patogenia manifestărilor neurologice în criza suprarenaliană este multiplă (34) :

- scăderea efectelor normale ale cortizolului asupra țesutului cerebral. Efectele hormonilor glucocorticoizi asupra creierului sînt importante, dar mecanismele exacte de acțiune nu sînt cunoscute bine. Deficiența hormonilor corticoizi prelungește latența transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor centrale, în special în sistemele multisinaptice, ca de exemplu SRAA. Dozele mari de hormoni glucocorticoizi, administrate experimental, scad latența transmiterii sinaptice. Se mai cunoaște că hormonii glucocorticoizi pătrund rapid în țesutul cerebral și sînt legați de receptori celulari specifici. Stimulează sinteza ARN neuronal și reglează sisteme enzimatice cerebrale importante ; de asemenea cresc biosinteza unor neurotransmițători cerebrali, ca serotonina ;
- efectul dezechilibrelor ionice asupra creierului (hiponatremia, hiperkaliemia) ;
- efectele hipoglicemiei asupra creierului ;
- efectele hipotensiunii arteriale sistemice și ischemice cerebrale.

C. În unele cazuri de hiperplazie congenitală a CSR, neînsoțite de SPS, ca și la copilul mic cu deficit familial de glucocorticoizi, tulburările stării de conștiență sînt în relație cu hipoglicemia.

1.6.6. HIPERFUNCȚIA CORTICOSUPRARENALIANA

1.6.6.1. ETIOLOGIE

Principalele cauze de hipercorticism în practica pediatrică sînt înfățișate în tabelul 27.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 27

Etiologia hipercorticismului în practica pediatrică

Sindromul Cushing se datorește hipersecreției corticosuprarenaliene de hormoni glucocorticoizi în principal, la care se adaugă hormoni mineralocorticoizi și hormoni androgeni.

1. *Hiperplazia bilaterală a corticosuprarenalelor*
   a) De origine hipotalamică (boala Cushing)
   b) Tumori hipofizare producătoare de ACTH
   c) Hiperplazia nodulară (în sindromul Mc Cune-Albright)
   d) Tumori extrahipofizare producătoare de ACTH (insulinoame, neuroblastom, ganglioneurom, hemangiopericitom cerebelos ș.a.).
   e) Administrarea exogenă de ACTH
2. *De cauză tumorală*
   a) Carcinoame suprarenaliene
   b) Adenom suprarenalian
3. *Administrarea excesivă de cortizon* (sindrom cushingoid, hipercorticism secundar iatrogen, *cel mai frecvent la copil).*

1.6.6.2. SEMNELE CLINICE ȘI BIOLOGICE DE HIPERCORTICISM

Sînt prezentate, succint, în tabelul 28.

Tabelul 28

Elemente esențiale pentru diagnosticul hipercorticismului în practica pediatrică

CLINIC

Simptome și semne datorate excesului de hormoni glucocorticoizi : adipozitate facio-scapulo-tronculară*, extremități subțiri, fatigabilitate și hipotonie musculară, diminuarea musculaturii extremităților, facies pletoric, *striae* cutanate violacee, tendință la echimoze posttraumatice, întîrzierea creșterii, osteoporoză**, hiperglicemie și glicozurie („diabet cortizonic", obișnuit latent), creșterea susceptibilității la infecții și evoluția severă a acestora.

Simptome și semne datorate secreției excesive de mineralocorticoizi : hipernatremie, edeme, volumul sanguin circulant crescut, HTA.

Simptome și semne datorate secreției excesive de hormoni androgeni : hirsutism, acnee, masculinizare (hipertrofie clitoridiană), neregularități menstruale la adolescente.

DATE PARACLINICE

Nivele serice crescute de cortizol, cu pierderea variațiilor fiziologice nictemerale.

Eliminări urinare de 17-OH-steroizi și cortizol crescute, excreție urinară de 17-CS normală sau crescută (ultimul caz în tumorile CSR)

K_s^+ și Cl_s^- pot fi scăzute, Na_s^+ și HCO_{3s}^- pot fi crescute (alcaloză metabolică)

Policitemie, hiperleucocitoză cu limfopenie și eozinopenie

Nivele plasmatice de ACTH :

— ușor crescute în hiperplazia bilaterală a suprarenalelor ;
— scăzute în caz de tumori ale CSR
— mult crescute în cazul tumorilor hipofizare sau extrahipofizare secretante de ACTH.

Răspuns la testul de stimulare cu ACTH excesiv în sindromul Cushing cu hiperplazia bilaterală a CSR ; răspuns diminuat la testul de supresie cu doze mici de dexametazonă (0,5 mg). Secreția adenoamelor și carcinoamelor CSR nu poate fi suprimată nici cu doze mari de dexametazonă (5 μg/kg la 6 ore p.o.).

În tumorile CSR date adiționale paraclinic utile pentru diagnostic sînt : calcificările suprarenalelor evidențiate pe radiografia abdominală și deplasarea rinichiului de către tumoră la urografia endovenoasă.

---

* Facies „în lună plină" („moon face").
** Se manifestă prin dureri dorsale ; osteoporoza este cel mai bine evidențiată la radiografia coloanei vertebrale ; pot exista fracturi patologice.

Scanned with OKEN Scanner

1.6.6.3. ANOMALIILE STĂRII DE CONȘTIENȚĂ ÎN HIPERFUNCȚIA CSR

În boala și sindromul Cushing, se notează mai frecvent modificări comportamentale : hiperexcitabilitate și manifestări psihotice* : iluzii, halucinații, delir, delir maniacal, agresivitate. Acestea sînt mai direct legate de efectele concentrațiilor excesive de hormoni glucocorticoizi la nivel cerebral decît stările de stupor sau comă care se întîlnesc mai rar în hiperfuncția CSR.

Cînd apar totuși tulburările stării de conștiență pot avea următoarele explicații :

- alcaloza metabolică severă (compensată respirator : pH_{act} ↑ , BE ↑ , $PaCO_2$ ↑ , PaO_2 ↓) ;
- perturbările cerebrale legate de diabetul zaharat și hipertensiunea arterială, care complică frecvent sindromul Cushing.

1.6.7. HIPOPARATIROIDISMUL

Se manifestă prin convulsii hipocalcemice și stare comatoasă, ca și prin semne de hipertensiune intracraniană. Poate pune probleme de diagnostic diferențial cu alte cauze de HIC la sugar și copil și — în special — cu tumorile cerebrale.

Forma autoimună (anterior socotită „idiopatică") se asociază frecvent cu infecții candidiozice muco-cutanate, boală Addison, anemie pernicioasă, tiroidită autoimună și steatoree.

În cazul aplaziei paratiroidelor, aceasta apare asociată frecvent cu absența congenitală a timusului, sindrom de imunodeficiență celulară, malformații cardiovasculare, cerebrale și oculare *(sindromul Di George)*.

1.6.8. HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Este rar la copil. Se datorește unei tumori secretante corticosuprarenale sau hiperplaziei CSR de origine necunoscută (hiperaldosteronismul congenital). Diferențierea de hiperaldosteronismele secundare și sindromul Bartter se face prin prezența nivelelor sanguine scăzute de renină. Manifestările clinice includ totdeauna HTA, care este obișnuit severă și include retinopatie, cardiomegalie și encefalopatie hipertensivă, ultima, cauză de stare comatoasă.

1.6.9. PSEUDOHIPOALDOSTERONISMUL

Se caracterizează prin creșterea aldosteronului urinar și a ratei de secreție a aldosteronului. Totuși, sugarii afectați au semne de SPS, hiponatremie și hiperkaliemie. Pot apare tulburări de conștiență (vezi hipocorticismul).

---

* În formele de hipercorticism secundar, terapeutic, manifestările psihotice sînt — în general — reversibile la oprirea tratamentului cu glucocorticoizi.

Scanned with OKEN Scanner

1.7. COMELE DIN INTOXICAȚIILE ACUTE EXOGENE („COMELE TOXICE EXOGENE")

1.7.1. DATE EPIDEMIOLOGICE SUMARE PRIVIND INTOXICAȚIILE ACUTE LA COPIL

Atît pe plan mondial, cît și în țara noastră, frecvența intoxicațiilor acute exogene la copil este în creștere. Procesul rapid de industrializare și creșterea nivelului de civilizație materială au dus la o extraordinară înmulțire a substanțelor chimice potențial toxice și la o mărire a numărului substanțelor chimice cu utilizare casnic-gospodărească. De asemenea, dezvoltarea industriei chimico-farmaceutice a diversificat enorm numărul medicamentelor utilizate în practica medicală, ca și al acelora existente în fiecare cămin. Prin particularitățile sale de dezvoltare neuropsihică, copilul este „victima" predilectă a intoxicațiilor acute exogene.

O serie de date epidemiologice sumare merită să fie reamintite, pentru a circumscrie mai exact importanța problemei pentru practica pediatrică :

- intoxicațiile acute accidentale afectează cel mai des grupa de vîrstă 1—4 ani, în timp ce intoxicațiile acute voluntare, în scop suicid, ating maximumul de frecvență la pubertate și adolescență (12—14 ani)* ;
- cele mai frecvente intoxicații acute la copil se produc în mediul casnic, prin ingestie ; pentru S.U.A., P. A. Friedman apreciază că 1—2 milioane de copii ingeră în fiecare an, în mod accidental, substanțe toxice (16) ;
- profilul substanțelor toxice exogene în practica pediatrică este — după același autor — următorul : 25% acid acetilosalicilic și derivați ; alte substanțe medicamentoase : 25% ; substanțele de uz casnic-gospodăresc 15% ; cosmetice, insecticide, derivați de petrol și vopsele : 6% ; restul este reprezentat de toxicele neidentificate sau intoxicațiile mixte ;
- intoxicațiile acute exogene pun probleme severe societății și familiei, prin procentajul considerabil de letalitate (aproximativ 1/1 000 din ingestiile accidentale de substanțe toxice sînt fatale, după statisticile P. A. Friedman !), prin eforturile terapeutice deosebite, ca și prin existența unor sechele, uneori severe, ale acestor intoxicații acute exogene.

1.7.2. DATE GENERALE ASUPRA COMELOR DIN INTOXICAȚIILE ACUTE EXOGENE LA COPIL

1.7.2.1. SINDROAMELE NEUROPSIHICE DIN INTOXICAȚIILE ACUTE EXOGENE

Sindroamele neuropsihice constituie cele mai frecvente manifestări ale intoxicațiilor acute exogene (11) și sînt compuse din următoarele categorii — deseori în asociere :

— comele toxice ;
— convulsiile ;
— agitația psihomotorie și delirul ;
— leziunile retinei și/sau ale nervului optic ;
— neuropatiile periferice (nevrite și poliradiculonevrite).

* Copiii mici (1—4 ani) ingeră accidental în special substanțe toxice ce constituie produse casnice, în timp ce intoxicațiile medicamentoase — accidentale sau voluntare — sînt întîlnite la copilul mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

1.7.2.2. CARACTERISTICILE GENERALE ALE COMELOR TOXICE EXOGENE

Deși manifestările neuropsihice ale intoxicațiilor acute exogene sînt diferite, în raport de etiologia acestora, pot fi totuși făcute unele considerații de ordin general privind comele toxice exogene :

- debut brusc, în plină sănătate aparentă ;
- orice stare comatoasă la copil, ale cărei circumstanțe etiologice nu sînt clare, trebuie suspectată ca avînd o cauză toxică exogenă* ;
- cea mai mare parte a comelor toxice în practica pediatrică sînt reversibile, spontan sau sub tratament, fără a lăsa sechele ;
- comele toxice profunde și prelungite sînt un element de prognostic prost pentru evoluția intoxicațiilor în cele mai multe cazuri.

1.7.2.3. ETIOPATOGENIA COMELOR TOXICE EXOGENE

În principiu, starea comatoasă se poate instala în orice intoxicație exogenă severă la copil, dar categoriile etiologice cel mai frecvent întîlnite în comele toxice exogene în practica pediatrică sînt :

- intoxicațiile medicamentoase severe cu substanțe psihotrope (fenotiazine, alcaloizi din Rauwolfia, antidepresoare triciclice, tranchilizante, anxiolitice) ;
- intoxicațiile cu medicamente hipnotice, barbiturice și nebarbiturice ;
- salicilații ;
- substanțele organofosforate și organoclorurate ;
- alcooli (etilic, izopropilic, metilic) ;
- toxicele volatile (CO, HCN, H_2S).

În raport și de etiologia multiplă, mecanismele patogenice sînt, de asemenea, variate. Ele pot fi astfel sistematizate :

- acțiunea directă a toxicelor asupra SNC (în cazul hipnoticelor, substanțelor organoclorurate și organofosforate) ;
- acțiunea toxică celulară generală, inclusiv asupra neuronilor din SNC (pentru HCN, H_2S, metale grele ș.a.) ;
- hipoxia cerebrală realizată prin diferite mecanisme :

— scăderea transportorului de O_2 (toxicele hemolizante) ;

— scăderea capacității de transport pentru O_2 a hemoglobinei (toxicele methemoglobinizante) ;

— blocarea enzimelor respiratorii (intoxicația cu CN) ;

— sindromul asfixic din intoxicațiile acute (hipoxie/hipercapnie) ;

— scăderea fluxului sanguin circulant, în stările de șoc din intoxicațiile acute.

Producerea convulsiilor, prin realizarea hipoxiei cerebrale acute, prin perturbările hemodinamicii cerebrale care conduc la realizarea edemului cerebral acut, constituie un factor de agravare a suferinței neurologice în multe din comele toxice ;

---

* Etiologia toxică trebuie să intre în diagnosticul diferențial al : comelor, convulsiilor, manifestărilor psihotice acute, insuficienței hepatice și renale acute, aplaziei medulare (P. A. Friedman, citat de 16).

Scanned with OKEN Scanner

• realizarea hipoglicemiei și a altor perturbări metabolice cu răsunet cerebral (hipocalcemie, dezechilibre osmolare, ionice și acidobazice ș.a.).

Mecanismele de acțiune la nivel celular a toxicelor sînt, în parte, precizate și vor fi detaliate ulterior (vezi punctul 1.7.3). Cele mai multe dintre toxice interferă cu metabolismul energetic al creierului, producînd astfel suferință neuronală la nivelul structurilor corticale și subcorticale responsabile de starea de conștiență normală. Cîteva exemple în acest sens sînt :

• barbituricele și anestezicele generale, care perturbă fosforilarea oxidativă, blochează oxidarea glucozei și piruvatului și sinteza ATP la nivel cerebral, perturbă sinteza și degradarea unor neurotransmițători ca acetilcolina (14) ;

• dinitrofenolul, care inhibă electiv fosforilarea oxidativă.

1.7.2.4. TIPURI CLINICE DE COME TOXICE EXOGENE

În practică, comele toxice exogene se împart în 3 categorii clinice după manifestările neurologice dominante asociate stării comatoase.

A. *Comele „liniștite"*. Nu sînt însoțite de agitație psihomotorie sau convulsii. Pot avea toate gradele de profunzime, în funcție de severitatea intoxicației. Sînt realizate, mai frecvent, de intoxicațiile cu barbiturice, benzodiazepine, substanțe tranchilizante ș.a. În principiu, orice toxic neurotrop în doză mare poate realiza o comă „liniștită" !

B. *Comele „agitate"*. Sînt caracterizate prin prezența dezorientării temporo-spațiale, confuziei mentale, fugii de idei, halucinațiilor, alternanța somnolenței cu perioade de agitație, violență. Sînt întîlnite mai frecvent în intoxicațiile cu : romergan, amfetamină, alcaloizi atropinici (antimuscarinici), insecticide organoclorurate, salicilați. Trebuie subliniat că în perioada de revenire a conștienței, o comă profundă, „liniștită" poate prezenta deseori manifestările comei „agitate" !

C. *Comele „convulsivante"*. Convulsiile — generalizate sau focale — însoțesc starea comatoasă în intoxicațiile cu medicamente hipoglicemiante, toxice hipoglicemiante, amfetamină, antidepresive triciclice, inhibitoare ale monoaminooxidazei. Fibrilațiile și tresăririle musculare sînt caracteristice intoxicațiilor cu insecticide organoclorurate și organofosforate, nicotină ș.a. Trebuie să avem însă în vedere că prezența convulsiilor poate traduce o suferință cerebrală nespecifică în cadrul intoxicației (edemul cerebral acut hipoxic, intoxicația cu apă în cadrul SIADH ș.a.) !

1.7.2.5. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL COMELOR TOXICE

Diagnosticul etiologic are o importanță hotărîtoare pentru atitudinea terapeutică în comele toxice. Pediatrul trebuie să procedeze la adunarea rapidă și sistematică a tuturor datelor utile pentru diagnosticul etiologic :

• anamneza de la copil (în stadiile precomatoase) sau de la familie ;

• cercetarea ambalajelor de medicamente și alte produse toxice la locul intoxicației (la domiciliu, cel mai frecvent, în intoxicațiile acute accidentale ale copilului) ;

• ancheta asupra medicamentelor care se găsesc în casă, a medicației recente luate de copil sau adulții din casă etc. ;

Scanned with OKEN Scanner

• căutarea unor date clinice foarte caracteristice pentru un tip etiologic anume de intoxicație, ca de exemplu :

— halena respirației (etilică, de migdale amare ș.a.) ;

— coloratia vișinie a tegumentelor și mucoaselor în intoxicația cu CO ;

— cianoza intensă (coloratie cenușiu-violacee a tegumentelor) fără deprimare respiratorie în intoxicația cu substanțe methemoglobinizante ;

— paloarea și icterul tegumentelor și mucoaselor (toxice hemolizante) ;

— midriază+hipersalivație+hipermotilitate gastrointestinală+fasciculații musculare în intoxicațiile produse de insecticidele organofosforate inhibitoare ale colinesterazei ș.a.

Trebuie notat însă că, uneori, semnele clinice ale intoxicației pot fi mascate de unele tulburări metabolice secundare (acidoză, diskaliemii ș.a.) sau pot fi date și de alte afecțiuni, netoxice (exemplul clasic în practica pediatrică îl constituie diagnosticul diferențial între intoxicația salicilică și coma sau precoma din acidocetoza diabetică) ;

• analiza chimică a lichidelor corporale (sînge, urină, lichid de vărsătură, lichid de spălătură gastrică ș.a.) pentru identificarea agentului chimic responsabil. Aceasta poate folosi :

a) metode chimice simple — calitative sau chiar cantitative — de analiză pentru unii compuși ca salicilații, bromurile, fenotiazinele, unii alcaloizi ș.a. ;

b) metode complexe — chimice, radiochimice, imunochimice, analize de cromatografie gazoasă etc.

Nu întotdeauna identificarea toxicului responsabil este posibilă în timp util pentru ghidarea terapiei comelor toxice. De asemenea, este de subliniat că metodele chimice de identificare și dozare a produselor toxice pot avea și importanță medicolegală, fiind indicate ori de cîte ori implicațiile juridice sînt posibile.

1.7.3. PRINCIPALELE TIPURI DE COME TOXICE EXOGENE LA COPIL

1.7.3.1. INTOXICAȚIA CU MEDICAMENTE SEDATIVE ȘI PSIHOTROPE

Sedativele care produc comă în caz de ingestie accidentală sînt : barbituricele, benzodiazepinele, glutetimida, meprobamatul, fenotiazinele, bromurile.

Mecanismele de producere ale comei sînt în funcție de etiologie ; de exemplu, barbituricele la doze moderate întrerup transmisia sinaptică, în timp ce la doze mari interferă cu enzimele cerebrale oxidative și deprimă direct metabolismul celular.

O particularitate importantă a acestor medicamente o constituie faptul că, în caz de supradozaj acut, nu produc leziuni permanente ale SNC, ceea ce face imperios diagnosticul prompt și tratamentul eficient.

Diagnosticul imediat trebuie făcut în principal pe anamneză, datele examenului fizic și deducția clinică. Confirmarea de laborator a intoxicației este dezirabilă, dar — din cauza intervalului de timp lung necesar pentru identificare în condiții obișnuite — realizarea acestora poate fi

Scanned with OKEN Scanner

inoperantă pentru clinician. Nivelele serice de drog obținute trebuie, de asemenea, interpretate critic (posibilitatea unor interacțiuni medicamentoase, neluarea în considerare a medicamentelor încă neabsorbite din tractul gastrointestinal ș.a.). Obținerea de produse biologice pentru examene toxicologice — cu toate limitările valorii lor informaționale anterior descrise — trebuie totuși practicată obligatoriu, pentru confirmarea sau modificarea diagnosticului clinic și atitudinii terapeutice, ca și din rațiuni medico-legale.

Particularitățile comelor prin intoxicații cu medicamente sedative și psihotrope sînt :

- deprimarea cvasi-concomitentă, de către aproape toți acești agenți chimici, a funcțiilor vestibulare și cerebeloase o dată cu aceea a funcțiilor corticale, încît nistagmusul, ataxia și disartria acompaniază sau chiar preced primele semne de alterare a conștienței ;
- doze mai mari produc constant comă și — în aceste condiții — deprimă și funcțiile autonome localizate în trunchiul cerebral. Cu unele excepții — benzodiazepinele și fenotiazinele — funcția respiratorie tinde să fie deprimată cel puțin la fel și chiar mai mult decît funcțiile motorii somatice ;
- pupilele sînt, în general, mici și reactive — cu excepția intoxicației cu glutetimidă și coma profundă realizată prin intoxicația cu barbiturice — iar reflexele ciliospinale sînt prezervate ;
- reflexele oculocefalice și cele oculovestibulare sînt deprimate sau absente în comele profunde ;
- obișnuit se însoțesc de hipotonie musculară și diminuarea sau absența reflexelor osteotendinoase.

O serie de elemente utile pentru diagnosticul intoxicațiilor medicamentoase care produc delir, stupor sau comă sînt înfățișate în tabelul 29.

Tabelul 29

Elemente utile pentru diagnosticul intoxicațiilor medicamentoase care produc delir, stupor sau comă
(după J. Posner—F. Plum, 14)

Medicamentul	Semne comportamentale	Date de examen fizic	Identificarea chimică a substanței toxice
1	2	3	4
AMFETAMINE	Agresivitate, uneori acte de violență. Comportament repetitiv, progresînd spre delir paranoid agitat, cu halucinații auditive și vizuale.	Hipertermie, hipertensiune arterială, tahicardie, aritmii cardiace. Midriază, tremor, distonie, ocazional convulsii.	În sînge sau în urină
ANTIDEPRESOARE TRICICLICE (Imipramină, Amitriptilină)	Somnolență, delir, agitație, rareori comă.	Febră. Tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie sau fibrilație ventriculară. Defecte de conducere a excitației la nivelul miocardului. Șoc cardiogen, hipotensiune arterială. Modificări ECG similare cu acelea din infarctul miocardic acut. Distonie.	În sînge sau în urină

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29 (continuare)

1	2		4
ATROPINA-SCOPOLAMINA (alcaloizi antimuscarinici)	Agitaţie. Delir. Halucinaţii vizuale. Somnolenţă întreruptă de perioade de agitaţie violentă, delir, rareori comă.	Febră. Hiperemie facială. Midriază. Tahicardie sinusală sau tahicardie paraxistică supraventriculară. Piele uscată, fierbinte, uscăciunea mucoaselor.	Difici ă
BARBITURICE	Stupor sau comă	Hipotermie. Piele rece şi uscată. Cianoză, deprimare respiratorie (apnee). Pupile reactive, mici, pînă în stadiul de comă profundă. Reflexele oculocefalice deprimate sau absente. Hipotonie musculară. Hiporeflexie osteotendinoasă. Hipotensiune arterială.	În si ge sau în urin ă.
BENZODIAZEPINE	Stupor	Nu produc deprimare respiratorie sau cardiovasculară notabilă, exceptînd administrarea intravenoasă.	În sînge sau în urină.
COCAINA	Similare cu acelea din intoxicaţia amfetaminică (vezi), dar bolnavul este mai euforic, cu un comportament mai puţin paranoid.		Nu este posibilă.
FENOTIAZINE	Somnolenţă, comă rareori. Uneori precedată de agitaţie, tremor, roşeaţa feţei.	Aritmii cardiace, hipotensiune arterială, sindrom distonic	În sînge
GLUTETIMIDA	Perioade alternante de stupor sau comă, cu durată de ore sau zile.	Aspect general asemănător cu coma barbiturică, dar pupilele sînt de dimensiuni medii, adesea inegale şi fixe.	În sînge
LITIU	Confuzie letargică, mutism, eventual comă. Pot exista convulsii multifocale. Debutul poate fi întîrziat cu ore sau zile după ingestie.	Mişcări conjugate aleatorii ale globilor oculari („roving"); pupile intacte; rezistenţă paratonică, tremor, akathisie.	În sînge
METHAQUALONA	Halucinaţii sau agitaţie iniţial, evoluînd spre comă.	Intoxicaţia uşoară seamănă cu coma barbiturică (vezi). Intoxicaţie severă: ROT exagerate, mioclonii, sindrom distonic, convulsii. Tahicardie şi insuficienţă cardiacă.	În sînge sau în urină.
OPIACEE	Stupor sau comă	Piele rece şi umedă, hipotermie. Pupile miotice, simetrice, reactive. Bradicardie, hipotensiune arterială. Hipoventilaţie pulmonară, edem pulmonar.	În sînge sau în urină.
PSIHEDELICE	Confuzie, dezorientare, distorsiuni perceptuale, comportament regresiv sau agresiv. Poate duce la accidente sau acte violente.	Hipertensiune arterială, tahicardie. Pupile miotice, nistagmus. Mişcări hiperactive. Mioclonii. Sindrom distonic.	În sînge sau în urină.

Scanned with OKEN Scanner

Doza letală pentru alcool este de ≃ 3 g/kg greutate corporală. Simptomatologia intoxicației alcoolice cuprinde inițial : disartrie, ataxie, stupor, facies vultuos, respirație stertoroasă, vărsături, hipertranspirație. Se notează nivele rapid modificabile ale stării de alerteță a bolnavului (inițial, bolnavul se trezește rapid la stimulare, după care recade rapid în starea de somnolență). Stuporul progresează spre comă (cu hipotermie, piele rece și umedă, tahicardie, hipotensiune arterială, hipotonie musculară, pupile reactive, de dimensiuni medii sau dilatate (fig. 17 A și B). Diagnosticul se poate pune rapid, pe baza halenei etilice.

Biologic, la copil complicația majoră este hipoglicemia, care trebuie determinată urgent, semicantitativ (examenul sîngelui cu bandelete reactive cu glucooxidază, Dextrostix®) și tratată (risc de sechele neurologice severe, vezi capitolul „Come hipoglicemice" pag. 39).

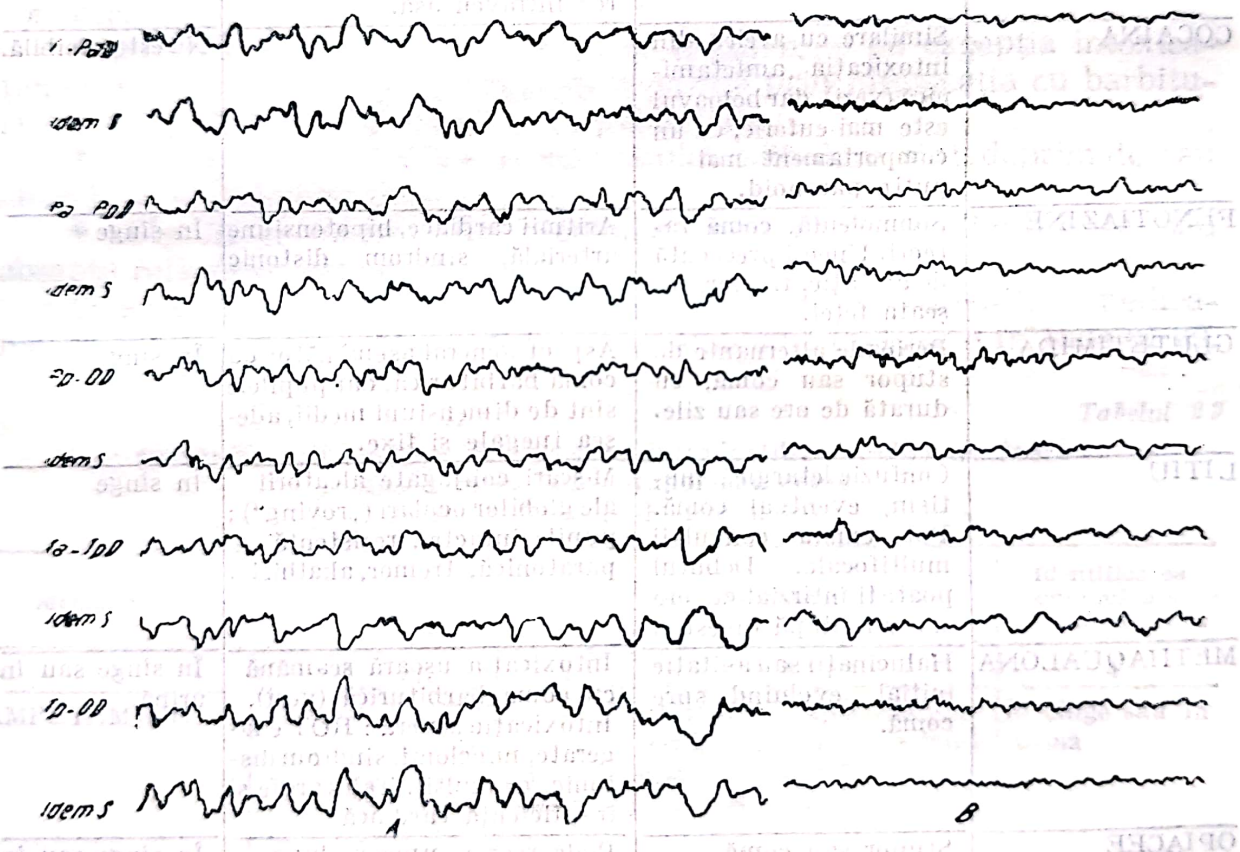


Fig. 17 A și B — Comă alcoolică. Copil de 6 ani. Înregistrare EEG.
A — Anomalii lente, ample, difuze. *B* — Normalizarea traseului după remisiunea stării comatoase.

Dozarea nivelelor alcoolemiei poate avea valoare în ceea ce privește predicția gravității intoxicației și prognosticul : la concentrații de 250—300 mg alcool etilic/dl sînge se realizează stuporul alcoolic, iar la nivele de 300—400 mg alcool etilic/dl sînge coma alcoolică (copil hipoterm, palid, liniștit, cu puls slab bătut, hipotensiune arterială, hipotonie musculară,

pupilele sînt midriatice și lent reactive, pot exista convulsii, iar în caz de comă profundă există semne de insuficiență respiratorie). În cazul asocierilor alcool-deprimante ale SNC — întîlnite doar la adolescenți, în tentativele de suicid — nivelele sanguine nu sînt predictive pentru evoluție ; acțiunile alcoolului etilic și ale acestor medicamente la nivelul SNC sînt sinergice (apar episoade bruște de insuficiență respiratorie sau aritmii cardiace mai frecvent decît în intoxicația alcoolică izolată).

1.7.3.3. COMELE PRIN SUBSTANȚE TOXICE CARE REALIZEAZĂ ACIDOZĂ METABOLICĂ

Substanțele toxice care produc acidoză metabolică sînt : alcoolul metilic, etilen-glicolul, paraldehida și salicilații (în ultimul caz există acidoză metabolică tisulară, mascată de alcaloza respiratorie ; această intoxicație va fi tratată separat, vezi pag. 104).

Acidoza metabolică, ca și neurotoxicitatea exercitată de alcoolul metilic, etilen-glicolul și paraldehida rezultă ca urmare a efectelor toxice ale metaboliților acestora. Toți trei produc inițial simptome de intoxicație alcoolică, progresînd spre confuzie sau stupor, moment în care apar simptomele și semnele acidozei severe, ca și ale complicațiilor specifice sistemice și de organ.

A. *Metanolul.* După ingestie, metanolul — utilizat în gospodărie drept combustibil și constituind un denaturant al alcoolului etilic — este metabolizat la formaldehidă, acid formic și, probabil, alți metaboliți acizi*. Metabolizarea metanolului se produce sub acțiunea alcooldehidrogenazei la nivel hepatic și renal ; prezența etanolului în sistemul enzimatic, încetinește rata metabolizării metanolului**.

Leziunile neurologice cele mai precoce și mai frecvente țin de afectarea celulelor ganglionare retiniene (acestea s-ar datora efectelor toxice ale formaldehidei). Studiile anatomo-patologice efectuate la cazurile decedate au demonstrat — la nivel cerebral — fie aspecte normale, fie leziuni ale creierului : edem, congestie, peteșii hemoragice, necroza cortexului cerebelos, necroza elementelor nevrogliale în putamen***.

Clinic, manifestările debutează după 12—24 ore de la ingestie (timp necesar acumulării de metaboliți toxici).

Simptomul inițial poate fi cecitatea — tranzitorie sau permanentă, parțială sau totală — însoțită de pupile dilatate și areactive. Examenul fundului de ochi decelează edem retinian și congestie a discului optic și retinei.

Se instalează, apoi, dureri abdominale severe și vărsături, care sînt semnele pancreatitei toxice.

---

* Derivații acidului formic au efect inhibitor asupra metabolismului hidrocarbonatelor, cu acumularea intermediarilor acizi în lichidul extracelular.

** Ceea ce explică acțiunea terapeutică a acidului etilic în această intoxicație.

*** Explică apariția semnelor de parkinsonism în perioada de convalescență.

Scanned with OKEN Scanner

Se notează hiperpnee profundă, care traduce acidoza metabolică severă ($CO_2 < 20$ vol. %), ce trebuie recunoscută și tratată prompt, cu doze mari de alcali.

B. *Paraldehida*. Este metabolizată la acid acetic, dar gradul acidozei sistemice depășește nivelul sanguin al acidului acetic, demonstrînd că intervin, probabil, și alți metaboliți acizi. Clinic, se notează halenă specifică, hiperpnee acidotică, dureri abdominale și hiperleucocitoză (care pun probleme de diagnostic diferențial cu abdomenul acut !) și modificări de comportament (obnubilare, letargie).

C. *Etilenglicolul*. Este metabolizat de alcool dehidrogenaza hepatică la glicoaldehidă, acid oxalic și acid hipuric. Din primele ore ale intoxicației, se produce o acidoză metabolică severă.

Clinic, în faza precoce (30 min.—12 ore de la ingestie), semnele inițiale sînt ale intoxicației alcoolice (vezi), *dar fără halenă etilică*, ceea ce constituie un element important pentru diagnosticul etiologic. La acestea se adaugă durerile abdominale, vărsăturile și hematemeza.

Anomaliile metabolice severe (acidoza metabolică gravă, cu „gaură anionică"*, dar și hipocalcemia) se instalează în perioada 12—24 ore de la debut și se manifestă prin tahipnee, cianoză, edem pulmonar acut, cu deces posibil în insuficiența cardiacă. În intoxicațiile severe, evoluția este spre stupor, comă — cu areflexie, anisocorie, tahipnee, bradicardie, hipotermie —, convulsii și deces. Tot în această perioadă — „mijlocie" — a intoxicației există semne neurooftalmologice : nistagmus, mișcări oculare sacadate, aritmice, edem papilar.

În stadiul tardiv (24—36 ore) domină leziunea renală produsă de depunerea tubulară de cristale de oxalați și hipurați, manifestată prin insuficiența renală acută, cu rinichi uneori palpabili, măriți de volum.

Biologic, pH_{act} este scăzut, nivelele HCO_3^- sanguine sînt mult deprimate, există „gaură anionică". Uneori se notează hiperleucocitoză. Puncția lombară extrage lichid cefalorahidian hipertensiv (exprimă ECA), uneori cu reacție celulară (limfocitară sau granulocitară, poate depăși 200 elemente/mm^3) și hiperalbuminorahie**. Examenul de urină demonstrează prezența albuminuriei masive, hematurie, iar *în sediment prezența abundentă de cristale de oxalați*, aspect, de asemenea, foarte important pentru diagnosticul etiologic. În perioada oligo-anurică, urinile au hipo- sau izostenurie, albuminurie, glicozurie, hematurie, cilindri granuloși și — de asemenea — mari cantități de oxalați.

1.7.3.4. COMA DIN INTOXICAȚIA SALICILICĂ

Semnele de intoxicație salicilică apar la doze de 150 mg/kg sau la concentrații sanguine mai mari de 30 mg/dl (intoxicația severă se realizează la nivele de 80—100 mg/dl).

---

* „Anionic gap" („gaură anionică", „prăpastie anionică").

** Pune probleme de diagnostic diferențial cu meningitele și meningoencefalitele !

Primele semne clinice sînt produse de iritația gastrointestinală datorată drogului : grețuri, vărsături, dureri colicative, hemoragie digestivă. Se produce hiperpnee și alcaloză respiratorie, ca urmare a timulării directe a centrilor respiratori. Semnele alcalozei respiratorii sînt : apatia, vertijul, starea confuzională, halucinațiile, acufenele, scăderea acuității auditive, tulburările vizuale și tremorul. În final, se produce coma (în mare parte datorată alcalozei, vezi cap. 1.9), însoțită de convulsii.

Acidoza metabolică tisulară este expresia cetonemiei (consecința perturbării metabolismului glucidic), ca și a pierderii renale de baze, în efortul de compensare renală a alcalozei respiratorii (rinichiul elimină în exces bicarbonat) ; dată fiind și alcaloza respiratorie coexistentă, pH-ul sanguin este variabil în cursul intoxicației. La aceste manifestări cardinale se adaugă :

— hipertermia prin hipersudație excesivă și pierderea de apă — cu semne de deshidratare extracelulară consecutive — prin vărsături, hiperpnee și febră ;

— hiperglicemia inițială* (eliberare de adrenalină și glicogenoliză exagerată), urmată de hipoglicemie și cetonurie ;

— sindromul hemoragic datorat disfuncției plachetare și/sau inhibiției toxice a sintezei hepatice de protrombină.

Diagnosticul de laborator se stabilește pe baza următoarelor date :

— reacție de culoare violacee a urinei în prezența clorurii ferice sau cu hîrtia indicatoare Fenistix ;

— determinarea salicilemiei.

De notat că insuficiența hepatorenală condiționată de intoxicația salicilică temporizează inactivarea și eliminarea toxicului, prelungește durata intoxicației pe mai multe zile (o săptămînă, zece zile, uneori).

1.7.3.5. COMA DIN INTOXICAȚIILE CU INSECTICIDE ORGANOFOSFORATE ȘI ORGANOCLORURATE

A. *Insecticidele organoclorurate*. Sînt produse chimice foarte răspîndite (insecticide, deodorante). Unele din aceste substanțe sînt toxice hemolitice (naftalina), altele sînt implicate în producerea aplaziei medulare (paradiclorbenzenul).

Intoxicația cu organoclorurate prezintă frecvent manifestări neurologice. Simptomele inițiale sînt : greață, vărsături, cefalee, vertij, hiperexcitabilitate, tremor, astenie. În evoluție apar delirul și convulsiile, în final comă toxică progresivă, cu evoluție spre deces.

Tabelul 30 înfățișează, sintetic, datele esențiale pentru practician în intoxicațiile cu insecticide organoclorurate.

* Hiperglicemia, cetonemia și cetonuria, adăugate reacției fals pozitive pentru corpi reducători în urină (reacția Fehling sau Benedict) pun problema unui diabet zaharat, mai ales în prezența hiperpneei.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 30

Intoxicațiile cu substanțe organoclorurate (după M. Lanza, 81)

Nomenclatura chimică	Denumirea comercială	Doze toxice	Manifestări de toxicitate
Derivați de clorbenzen Diclor-difenil-dicloretan	DDD	5 g	Tulburări digestive. Convulsii.
Diclor-difenil-tricloretan	DDT	5 g	Tulburări digestive. Convulsii Risc de hiperexcitabilitate miocardică.
Dietil-difenil-dicloretan	Perthane Methroxychlore	5 g	Tulburări digestive. Convulsii. Risc de hiperexcitabilitate miocardică.
Derivați de indan Octacloro-tetrahidro-metano-inden	Chlordane	40 mg	Ataxie, convulsii, urmate de deprimarea SNC (comă)
Heptacloro-tetrahidro-metano-inden	Héptachlore	?	
Endohexaclorohexahidro-dimetanonaftalen	Aldrin	15 mg	
Endohexaclor-epoxiorto-hidrometanonaftalen	Dieldrin	?	
Derivați de ciclohexan Hexaclorociclohexan	HCH	20 g	
Izomerul γ al HCH	Lindan	3,5 g	Tulburări digestive. Convulsii. Edem pulmonar
Sulfura de policlorciclan	SPC	?	
Derivați ai terebentinei sau camfene clorate Hexaclorobiciclohapten oximetilen sulfit	Clorthiepin Endosulfan Thiodan	?	Tulburări digestive. Convulsii.
Derivați ai camforului	Toxaphène Polychlorocamphane	2 g	

Scanned with OKEN Scanner

B. *Insecticidele organofosforate.* Sînt utilizate în agricultură pe scară destul de largă ; sînt extrem de toxice. Pătrund în organism atît pe cale digestivă, cît și pe cale respiratorie și cutanată. Acționează prin inhibiția colinesterazei, efectele lor toxice datorîndu-se acumulării excesive de acetilcolină la o diversitate de situs-uri de acțiune (SNC, ganglionii sistemului nervos vegetativ, terminațiile nervoase parasimpatice și terminațiile nervoase ale nervilor somatomotori).

Semnele clinice caracteristice sînt :

— respiratorii : bronhoconstricție și hipersecreție bronșică ;
— digestive : vărsături, dureri abdominale, diaree ;
— neurologice : cefalee, ataxie, depresiune respiratorie, convulsii (fig. 18 A și B), comă ;
— musculare (efecte nicotinice) : fasciculații musculare, crampe, mișcări involuntare, paralizie flască ;
— semne de intoxicație muscarinică : mioză, hipertranspirație, sialoree, incontinență urinară.

În evoluție pot apărea și anomalii cardiovasculare (aritmii cardiace, șoc), edem pulmonar acut, ca și anomalii ECG.

Diagnosticul se pune — în afara semnelor clinice — pe dozajul activității colinesterazice a serului (posibil cu metode semicantitative și cu ajutorul hîrtiilor reactiv).

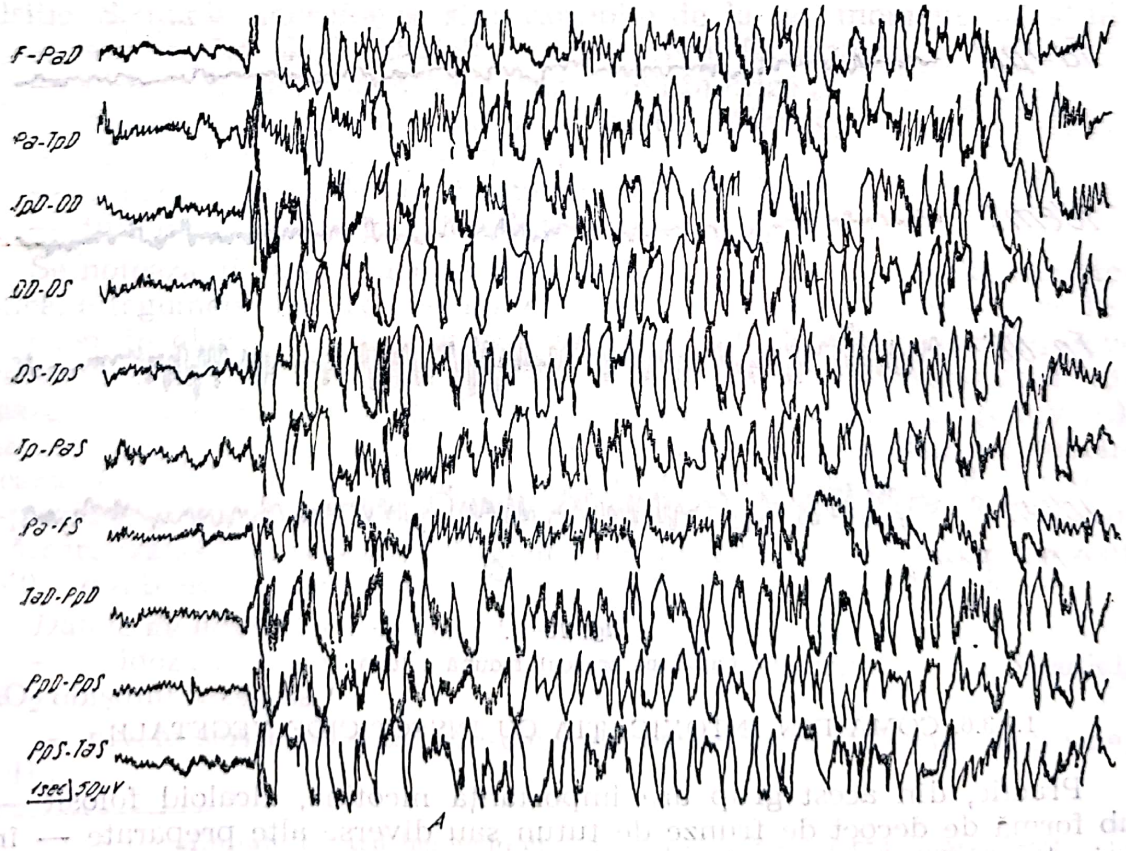


Fig. 18 A — Intoxicație cu substanțe organofosforice. Copil de 8 ani. Înregistrare EEG în criză de convulsii. Anomalii de tip iritativ, generalizate.

Scanned with OKEN Scanner

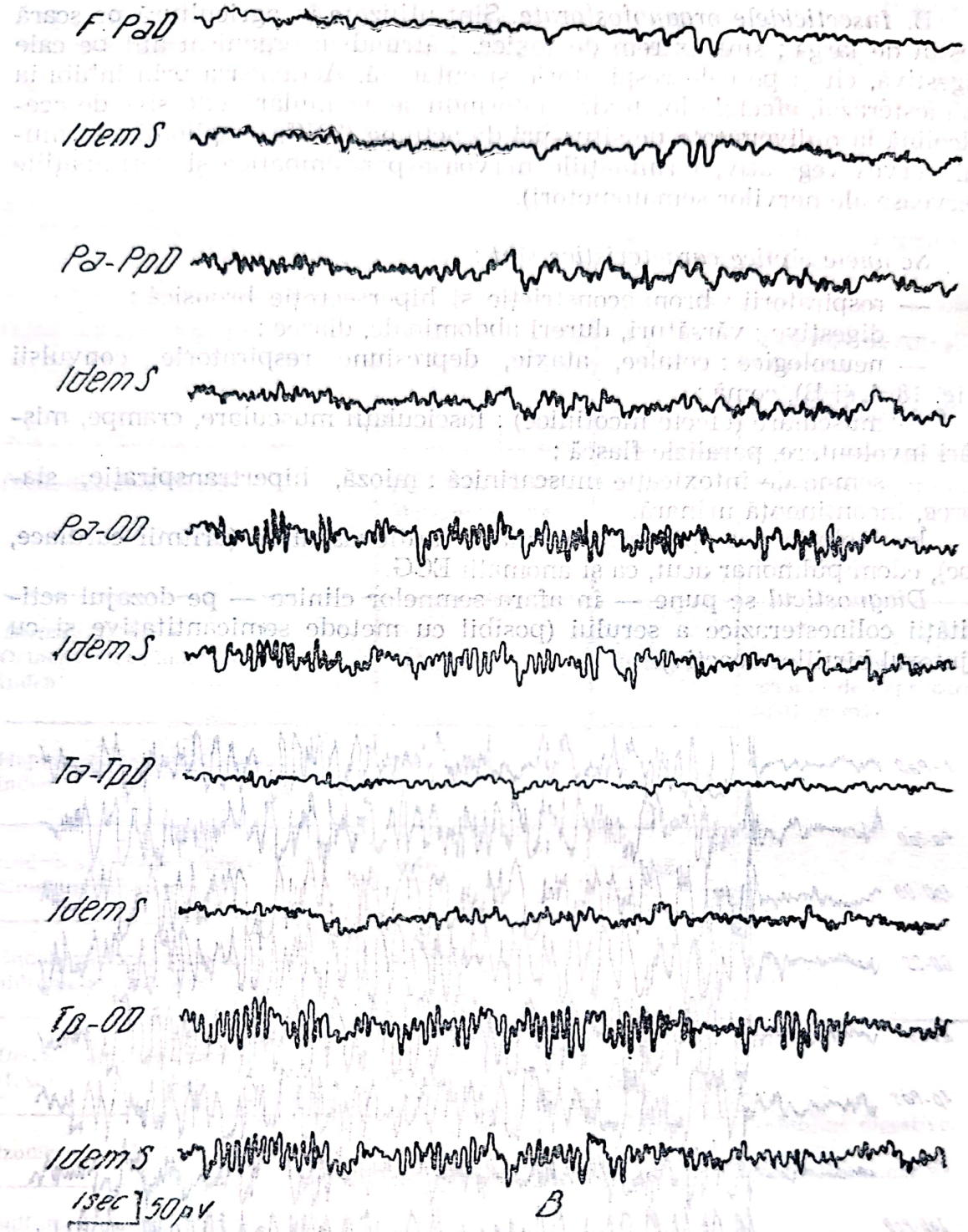


Fig. 18 B.
Normalizarea traseului după 1 lună.

1.7.3.6. COMA DIN INTOXICAȚIA CU INSECTICIDE VEGETALE

Practic, din acest grup are importanță nicotina, alcaloid folosit — sub formă de decoct de frunze de tutun sau diverse alte preparate — în agricultură (fenomene toxice pot apare însă la copil și ca urmare a ingestiei de tutun de țigarete !). La doze mici, *semnele clinice* sînt reprezen-

Scanned with OKEN Scanner

tate de : hipersialoree, stimulare respiratorie, vărsături, diaree, tahicardie, hipertensiune arterială, tremurături. La doze mai mari, se notează comă, convulsii și insuficiență respiratorie.

Diagnosticul este dificil, în absența datelor anamnestice caracteristice.

1.7.3.7. COMA DIN INTOXICAȚIA OXICARBONATĂ

Este destul de frecventă, deși mai rară la copil decît la adult. Simptomatologia neurologică se datorește anoxiei hipoxemice prin formarea carboxihemoglobinei stabile*, dar și prin acțiune celulară directă.

Clinic, se notează o mare variabilitate a simptomatologiei neurologice de la un bolnav la altul și — la același bolnav — de la un moment la altul.

a) *Manifestările minore* sînt întîlnite în formele ușoare (aproximativ 40%) și în stadiul inițial al formelor severe, comatoase. Constau în : cefalee violentă, constrictivă sau pulsatilă, acufene, vertij, începețoșarea vederii, senzație de rău cu angoasă, greață și/sau vărsături, dureri abdominale. În continuare, bolnavul devine obnubilat, cu aspect pseudoebrios (confuzie mentală, mers titubant, excitație psihomotorie) și hipotonie musculară extremă.

b) La aproximativ 1/3 din bolnavi se înregistrează pierdere a conștienței (temporară) asociată sau nu cu hipotermie și apnee.

c) *Manifestările majore* constau în comă persistentă (restul cazurilor). Deși coma este, în general, ușoară și tranzitorie, în unele cazuri poate dura 1—10 zile și — excepțional — mai mult. Uneori sînt prezente convulsiile. Semnele neurologice sînt variabile de la un moment la altul :

— semne piramidale (deficit motor frecvent focalizat) ;
— hipertonie permanentă sau survenind în crize ;
— posturi de decorticare sau decerebrare, trismus ;
— hipotonie în comele profunde ;
— uneori paralizii de nervi cranieni (VII, III, VI) ;
— tulburări neurovegetative (hipotermie, hipertermie**).

Se notează, de asemenea, faciesul vultuos și coloratia rozată, caracteristică, a tegumentelor. Tegumentele extremităților pot fi însă cianotice, cu eritem în placarde și producerea de flictene. Modificările cardiovasculare constau în : tahicardie sinusală (frecvent), tahicardie paroxistică supraventriculară sau ventriculară (mai rar), semne clinice de șoc (frecvent). Examenul ECG arată modificări de tip ischemie subepicardică sau subendocardică, precoce (ziua a 3-a—a 6-a), în general regresive. Tulburările respiratorii în cazurile grave constau în hiperpnee (acidoză metabolică), încărcare traheobronșică și edem pulmonar acut (acesta din urmă prezent la 40% din bolnavii comatoși).

Datele de laborator caracteristice sînt :

— acidoza metabolică (lactică), paralelă cu severitatea intoxicației, PaO_2 obișnuit normală ;

— nivele serice obișnuit crescute ale enzimelor CPK, transaminaze, LDH ;

---

* CO are afinitate pentru hemoglobină de 200—240 de ori mai mare decît oxigenul.

** Prezentă inițial hipertermia semnifică un prognostic defavorabil.

Scanned with OKEN Scanner

— hiperglicemie, glicozurie, amilazemie crescută ;
— hiperleucocitoză cu neutrofilie în cazurile severe ;
— spectroscopia hemoglobinei, care are valoare foarte importantă pentru stabilirea diagnosticului (evidențiind prezența carboxihemoglobinei) ca și pentru stabilirea gradului de severitate al intoxicației (în formele ușoare, procentajul de carboxihemoglobină este cuprins între 5—20%, în timp ce în formele severe depășește 33%).

1.8. COMELE DIN BOLILE INFLAMATORII ȘI INFECȚIOASE DIFUZE ALE SNC LA COPIL

În bolile inflamatorii și infecțioase cu interesare difuză cerebrală anomaliile conștienței sînt, deseori, primul simptom al bolii. Diagnosticul corect și rapid este esențial pentru prognosticul vital, ca și pentru prognosticul funcțional cerebral. În cele ce urmează se va discuta succint, alterările stării de conștiență în leptomeningitele acute și encefalitele acute.

1.8.1. COMELE ÎN CADRUL LEPTOMENINGITELOR ACUTE

49% din bolnavii cu leptomeningite acute prezintă în cursul evoluției tulburări ale stării de conștiență, iar starea comatoasă este întîlnită în 7% din cazuri (14).

Leptomeningitele bacteriene acute care produc în mod obișnuit stare comatoasă sînt produse de *Diplococcus pneumoniae**, *Neisseria meningitidis*, *Haemophylus influenzae*, streptococi, *Lysteria monocytogenes* și microorganisme Gram negative enterice (ultimele 3 categorii etiologice îndeosebi la nou-născut și sugar). În ceea ce privește leptomeningitele virale acute, acestea fie că dau alterări minore ale conștienței (somnolență, letargie), fie că realizează starea comatoasă în cadrul unei meningoencefalite virale (vezi mai jos).

1.8.1.1. MECANISMELE DE PRODUCERE ALE STĂRII COMATOASE ÎN INFECȚIILE ACUTE LEPTOMENINGIENE

Se încadrează într-una din următoarele categorii patogenice :

A. *Realizarea HIC*. Infecțiile leptomeningiene acute severe sînt, deseori, acompaniate de grade severe de ECA, în special la copil. ECA este cauză de hipertensiune intracraniană, care determină hernia transtentorială a conținutului cerebral supratentorial și/sau hernia amigdalelor cerebeloase în canalul rahidian. Coma este, în acest caz, expresia suferinței trunchiului cerebral, datorîndu-se efectelor compresiunii și interceptării căilor vasculare, cu perturbarea fluxului sanguin cerebral regional.

De asemenea, prin ocluzionarea căilor de reabsorbție a LCR și a căilor de circulație a acestuia, se poate produce *hidrocefalie internă* — comunicantă sau necomunicantă — la aproximativ 15% din bolnavi. 1—3% din bolnavi pot necesita drenaj ventricular pentru combaterea HIC

* Trebuie căutat întotdeauna focarul primar de infecție, cel mai adesea situat în sfera ORL !

Scanned with OKEN Scanner

(puncții ventriculare iterative, drenaj ventriculocav). Hidrocefalia crește riscul de hernie cerebrală.

De asemenea, la aproximativ 50% din bolnavi, în vîrstă mai mică de 18 luni, ca o complicație a leptomeningitelor acute bacteriene se realizează empiemul subdural (revărsatul subdural), cauză de hipertensiune intracraniană.

B. *Encefalita și vasculita bacteriană acută.* Multe din infecțiile leptomeningiene acute sînt, de fapt, meningoencefalite. Se produce invazia bacteriană a creierului, pornind din spațiul subarahnoidian infectat pe calea spațiilor perivasculare Virchow-Robin. Se realizează inflamația vaselor meningiene penetrante și a encefalului adiacent. Efectele asupra creierului sînt :

— *vasculare* = inducerea ischemiei difuze sau focale a creierului subiacent, care poate merge în evoluție pînă la zone de necroză focală. Necroza difuză a substanței albe subcorticale a fost, de asemenea, raportată ca o complicație a vasculitei cerebrale infecțioase (bacteriene). Se poate produce, tot ca o complicație a leptomeningitelor acute și tromboza sinusurilor venoase și venelor cerebrale (vezi Volumul I, cap. 3.1.3.2. C) ;

— *toxice* (se suprapun peste tabloul encefalitei toxice, vezi mai jos).

C. *Encefalopatia toxică.* Toxinele bacteriene și celulare au efecte profunde asupra metabolismului cerebral, prin competiție directă pentru substratele nutritive sau prin inhibiția reacțiilor enzimatice. Fishman și colab. (citat de 7) au demonstrat că incubarea „in vitro" de fragmente de membrană ale polimorfonuclearelor cu fragmente de țesut cerebral, produce edem cerebral citotoxic și perturbări metabolice însemnate (creșterea oxidării glucozei, creșterea producției de lactat și evidența depleției depozitelor energetice).

1.8.1.2. TABLOUL CLINIC AL STĂRILOR COMATOASE DIN INFECȚIILE LEPTOMENINGIENE ACUTE

Tabloul clinic este dominat de :

- — semnele toxiinfecțioase sistemice : febră, frison, tahicardie, tahipnee, facies vultuos, „stare toxică" la sugar și copilul mic (paloare cenușie a tegumentelor, cianoză a extremităților, meteorism, șoc infecțios) ;
- cefalee, semne meningiene, somnolență sau stupor inițial ;
- coma, de diverse grade de profunzime*, se instalează în evoluție și este asociată sau nu de convulsii generalizate multifocale sau focale** ;
- semne neurologice focale, care traduc ischemia cerebrală cu mecanism vascular (vezi mai sus) sau reprezintă fenomene tranzitorii, postictale ;
- semne ținînd de evoluția focarelor primare de infecție (pulmonare, sinusale, otomastoidiene ș.a.) ;

---

* Trebuie căutate semnele neurologice de apreciere a profunzimii comei (vezi vol. I, cap. 1.3).

** În special în caz de infecție cu pneumococ, streptococ, germeni Gram negativi enterici la nou-născut și sugar.

Scanned with OKEN Scanner

• alte semne clinice importante pentru diagnostic (de exemplu peteșii și erupție hemoragică în leptomeningitele acute cu *Neisseria meningitidis*, în cazul asocierii cu CID și/sau insuficiență suprarenală acută.

Tabloul clinic este sintetizat în tabelul 31.

Tabelul 31

Simptomele și semnele leptomeningitei acute bacteriene la nou-născut, sugar și copil (modificat după G. Nellhaus, 8)

Simptome și semne / Grupa de vîrstă	Nou-născut	1—24 luni	▷24 luni	Observații
Neregularități respiratorii (apnee) și cianoză	+			
Febră	+ (—)	+	+	La nou-născut frecvent hipotermie !
Hipotermie	+			
Vărsături	+	+	+	
Diaree	+			
Icter	+			
Somnolență → comă	+	+	+	
Hiperexcitabilitate	+	+		
Bombarea fontanelei anterioare	+	+		
Convulsii	Precoce	Precoce	Tardiv	
Redoare a cefii	Foarte tardiv	Tardiv	+	
Cefalee			+	Greu de apreciat la nou-născut și sugar ; hiperexcitabilitatea poate traduce cefaleea
Ataxie			Precoce	

Puncția lombară trebuie practicată în orice caz de suspiciune de infecție a spațiului subarahnoidian. Ea aduce următoarele aspecte în sprijinul diagnosticului :

• proteinorahie crescută ;

• pleiocitoză, predominant sau exclusiv polinucleară ;

• hipoglicorahie și prezența bacteriilor cauzale la examenul direct, între lamă și lamelă sau pe frotiul din sediment colorat Gram.

Scanned with OKEN Scanner

Examenele bacteriologice din LCR și examenele imunologice rapide — contraimunelectroforeza și imunofluorescența — stabilesc cu certitudine diagnosticul etiologic. Tabelul 32 prezintă datele examenului LCR în leptomeningitele acute și alte afecțiuni neurologice ale copilului.

Diagnosticul diferențial este uneori dificil față de alte stări comatoase rapid instalate la copil. De exemplu, în infecțiile leptomeningiene cu H. *influenzae* pot apare semne de hipertensiune intracraniană, cu hernie transtentorială rapid instalate, care pot pune în discuție altă cauză de HIC, dar care se datoresc edemului cerebral însoțitor (instalare rapidă a comei, hiperpnee disproporționată față de valorile febrei — hiperpnee central neurogenă —, pupilele dilatate, inițial de dimensiuni medii, devin fixe în final, comportament motor de decerebrare). Diagnosticul prompt și folosirea agenților osmotici activi (Manitol, glicerol), asociată eventual cu corticoterapie în ECA masive, previne sau combate evoluția acestor manifestări de HIC care pot fi rapid fatale (Williams, Swanson și Chapman, 116 ; Dodge și Schwartz, 66). În meningita meningococică, în momentul în care sînt prezente semnele inițiale ale encefalopatiei acute — agitație, somnolență — LCR poate fi normal citologic, dar culturile pot fi deja pozitive ! (Carpenter și Petersdorf, 7).

1.8.2. COMELE DIN ENCEFALITELE ACUTE

Encefalitele acute reprezintă suferințe neurologice produse de invazia de către microorganisme infectante și inflamația difuză consecutivă a creierului. Alterarea stării de conștiență poate fi realizată în infecțiile bacteriene cerebrale (encefalite bacteriene acute) sau în encefalitele virale acute. În cele ce urmează, ne vom referi la comele din encefalitele acute produse de agenți infecțioși virali.

1.8.2.1. MECANISMELE DE PRODUCERE A COMEI ÎN INFECȚIILE VIRALE ALE SNC

Ca și celelalte semne neurologice, coma este expresia unuia din următoarele mecanisme :

a) Invazia, replicarea intracelulară și distrugerea neuronilor și celulelor gliale de către virus (chiar în absența răspunsului inflamator sau imunologic !).

b) Răspuns imunologic față de agresiunea virală, care produce : hemoragie, inflamație, necroză neuronală în encefalitele virale acute și demielinizare în encefalomielitele para- și postinfecțioase.

c) Edemul cerebral și — uneori — leziuni vasculare care conduc la sindromul de hipertensiune intracraniană și pot determina hernia transtentorială (obișnuit de tip central, vezi vol. I, cap. 3.1.4.3 A).

1.8.2.2. TABLOUL CLINIC AL STĂRILOR COMATOASE ÎN INFECȚIILE VIRALE ALE SNC

Encefalitele virale se încadrează în unul din următoarele 5 sindroame :

A. *Encefalitele acute virale.* Sînt determinate de invazia creierului de către un virus care produce primar sau exclusiv infecția SNC.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările LCR în leptomeningitele

(după G.

Afecțiunea / Caracteristici	Presiunea (mm H_2O)	Aspectul	Elemente celulare (nr./mm^3)	Proteinorahia (mg/dl)
1	2	3	4	5
NORMAL	<180 mm	clar	0—5 celule mononucleare (unii acceptă pînă la 10 cel./mm^3)	15—35 mg (puncție lombară) 5—15 (puncție ventriculară) Pînă la 150 mg după naștere, în puncția lombară scăzînd rapid
SÎNGERARE ACCIDENTALĂ	N sau ↓	sanguinolent (uneori cu cheag)	1 leucocit pentru fiecare 700 eritrocite	1 mg proteine pentru fiecare 800 eritrocite peste normal
LEPTOMENINGITA ACUTĂ BACTERIANĂ	200—750 +	Opalescent → purulent	100 → mii/mm^3, predominant polimorfonucleare	50 → sute → mii mg/dl
MENINGITA BACTERIANĂ PARȚIAL TRATATĂ	Obișnuit crescută	Clar sau Opalescent	Obișnuit în număr crescut ; obișnuit predomină polimorfonuclearele	Crescută
HIDROCEFALIA POSTMENINGITICĂ	Variabilă	Clar	0—10/mm^3	Variabilă ; poate fi scăzută
MENINGITA TUBERCULOASĂ	150—750 +	Opalescent	200—500/mm^3 ; predomină mononuclearele	45—500
MENINGITA FUNGICĂ	Crescută	Variabil, deseori clar	10—500/mm^3 ; inițial predomină polimorfonuclearele, tardiv monocitele	Crescută progresiv

Scanned with OKEN Scanner

acute şi alte afecţiuni neurologice
Nellhaus, 8)

Glicorahia (mg/dl)	Alte teste utile pentru diagnostic	Observaţii
6	7	8
50—80 mg (2/3 din valorile glicemiei)	Gamma-globuline <8,2% din proteine. Lactat dehidrogenază (LDH) = 2—30 U.I./l	În prima lună de viaţă proteinorahia poate avea valori pînă la 100 mg/dl, şi mai mari chiar la prematuri şi dismaturi. 20—50 eritrocite/mm³ în primele zile de viaţă
Normală		Supernatantul este clar şi incolor
Scăzută (poate fi chiar absentă !)	Frotiu şi culturi necesare pentru identificarea agentului cauzal. LDH >30 u.i./l	Sînt necesare hemoculturi, culturi din exsudatul nazofaringian; foarte precoce glicorahia poate fi normală
Normală sau scăzută	LDH >30 u.i./l	Frotiul şi culturile adesea negative
Adesea scăzută	Frotiu şi culturi negative	Nivelele scăzute ale glicorahiei se pot datora tulburărilor de transport ale acesteia
Scăzută, poate fi absentă	Frotiu din sediment, coloraţie Ziehl-Nielsen. Culturi şi inoculări la cobai	Foarte precoce pot predomina polimorfonuclearele. IDR cu PPD aproape totdeauna pozitivă, exceptînd cazurile fulminante. Radiografia pulmonară totdeauna utilă
Scăzută	Preparate cu tuş de China, inoculări, culturi pe medii speciale, teste de imunofluorescenţă	Adesea sînt complicaţii la bolnavii debilitaţi, la imunodepresaţi cronic sau în cursul terapiei antineoplazice

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5
ABCESUL CEREBRAL	N sau ↑	Obișnuit clar	5—500/mm³ în 80% din cazuri; predominant polimorfonucleare	Obișnuit ușor crescută
POLIOMIELITA ANTERIOARĂ ACUTĂ	Obișnuit normală	Clar sau ușor opalescent	10—500/mm³, cele mai multe mononucleare; polimorfonucleare precoce	Normală sau crescută (pînă la 350 mg/dl), adesea creștere progresivă
POLIRADICULONEVRITĂ				
Stadiul precoce	Normală și	Normal	Normal	Normală
Stadiul tardiv	Ocazional crescută	Xantocromă dacă proteinorahia e crescută	Ocazional ușor crescut	45—1 500 mg/dl
LEPTOMENINGITELE ACUTE (ȘI MENINGOENCEFALITELE) VIRALE	Normală sau ușor crescută	Clar, exceptînd cazul că numărul elementelor >300/mm³	0 pînă la cîteva sute/mm³, predominant mononucleare	20—125 mg/dl
ENCEFALOMIELITELE PARAINFECȚIOASE (rujeolă, varicelă, vaccină)	80—450, obișnuit crescută	Obișnuit clar	0—50/mm³, predominant mononucleare	15—75 mg/dl
NEUROLUES	Normală → 400 mm	Clar, exceptînd cazurile cu proteinorahie foarte crescută	10—100/mm³, predominant monocite	25—150, mai crescut în meningită
TUMORILE SUPRATENTORIALE	150—800+, obișnuit crescută	Obișnuit clar	Obișnuit normal	Obișnuit normal; creștere proximal de obstrucție
TUMORILE DE TRUNCHI CEREBRAL	Obișnuit normală	Obișnuit clar	Obișnuit normal	Normală obișnuit
TUMORILE CEREBELOASE SAU CU LOCALIZARE ÎN VENTRICULUL IV	150—800+, obișnuit crescută	Obișnuit clar	0—150/mm³, normal în 80%. Ocazional e posibilă identificarea celulelor tumorale	Normală sau ușor crescută

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 32 (continuare)

6	7	8
Normal, ocazional scăzută		Numărul de elemente în raport cu apropierea sediului de meninge; în caz de deschidere a abcesului în spaţiul subarahnoidian, aspect de meningită purulentă.
Normal		Izolarea virusului în materii fecale Studiul titrului anticorpilor serici
Normal	Culturile pentru agenţi bacterieni negative; gamma-globulinele pot fi crescute	Trebuie tentată găsirea etiologiei: infecţii virale, toxine, LES, mononucleoză infecţioasă, diabet zaharat etc.
Normală; poate fi scăzută în meningita urliană	LCR, materii fecale, spălătură nazofaringiană pentru culturi virale LDH <30 u.i./l	Studii serologice în stadiul acut şi în convalescenţă. Pleiocitoză marcată (→1 000 limfocite/mm³) în meningita urliană
Normală	Gamma-globulinele în LCR obişnuit normale	Culturile sînt negative
Normală	Serologie în LCR pozitivă. Gamma-globulinele în LCR pot fi crescute	Serologie sanguină pozitivă în cazurile netratate. Testul de imobilizare al Treponemei pallidum pozitiv
Normală	Studii de diagnostic neuroradiologic	
Normală	Studii de diagnostic neuroradiologic	Creşterea presiunii, număr de celule sau proteinorahie observată ocazional în stadiile tardive
Normală	Studii de diagnostic neuroradiologic	Puncţia lombară contraindicată! Puncţia ventriculară poate fi normală

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5
TUMORILE MĂDUVEI SPINĂRII CU BLOCAJ AL LCR	Normală sau scăzută (studii cantitative, manometrice)	Clar → gălbui	0—100/mm³, predominant monocite	Normală în 15% 45—3 500 mg/dl în 85% din cazuri
CARCINOMATOZA MENINGEALĂ	Adesea crescută	Clar → opalescent	Identificarea citologică a celulelor neoplazice	Adesea uşor sau moderat crescută
ENCEFALOPATII TOXICE (Pb, anoxie, uremie)	Crescută	Clar → uşor gălbui	Normal ; uneori crescut, predominant monocite	Normală sau crescută
COMOŢIA CEREBRALĂ	Normală	Clar	Normal	Normală
CONTUZIA ŞI DILACERAREA CEREBRALĂ	Crescută sau normală	Xantocrom sau sanguinolent	Cîteva elemente — cîteva mii de eritrocite/mm³	Normală sau crescută
HEMATOM SUBDURAL	Crescută	Clar în 30%, xantocrom în 70%	Normal (dacă LCR este clar)	Adesea normală în HSD acut, dacă LCR nu e hemoragic
HEMATOM EPIDURAL	Peste 200 în 2/3 din cazuri	Clar	Vezi observaţiile şi cap. 3.1.1.4, vol. I	Vezi observaţiile şi cap. 3.1.1.4, vol. I
HEMORAGIA CEREBRALĂ PARENCHIMATOASA	Obişnuit crescută	Xantocrom	Numărul şi tipul depind de severitatea hemoragiei	N → 2 000 mg/dl, obişnuit crescută
HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ	Obişnuit crescută	Xantocrom sau sanguinolent	Prezenţa tuturor elementelor celulare din sînge	Crescută, în raport de prezenţa sîngelui
BOLI DEMIELINIZANTE	Variabilă, mai frecvent crescută în unele leucodistrofii	Clar	0—100/mm³, predominant monocite	Uşor crescută în 25% din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 32 (continuare)

6	7	8
Normală	Mielografie. TCA spinală, dacă este posibil.	Culoarea în raport de nivelele proteinorahiei. Conținut foarte mare de proteine. Lichidul poate coagula.
Adesea scăzută		Cel mai frecvent întîlnită în LA și limfoame non-hodgkiniene, dar și în meduloblastom și în melanoza meningeală
Normală		PB în urină ; creșterea coproporfirinelor urinare ; valori crescute ale ureei sanguine
Obișnuit normală	Normal	
Obișnuit normală ; <50 mg/dl în 15%	Fluidul supernatant în caz de LCR sanguinolent este xantocrom	Reducerea glicorahiei, ca și creșterea proteinorahiei se datorește amestecului de sînge cu LCR
Normală	Studii de diagnostic neuroradiologic	Sînge în LCR datorită coexistenței altei leziuni traumatice cerebrale
Vezi observațiile și cap. 3.1.1.4, vol. I	Studii de diagnostic neuroradiologic	Puncția lombară contraindicată dacă diagnosticul este foarte probabil ; LCR poate fi xantocrom dacă coexistă contuzii cerebrale ; număr de elemente, proteinorahia și glicorahia sînt prezumtiv normale
Obișnuit normal; ocazional scăzută sau crescută	Studii de diagnostic neuroradiologic	Prezența sîngelui se datorește inundației ventriculare
Obișnuit crescută (vezi cap. 3.1.2.5 B, vol. I	Lichidul supernatant xantocrom	Glucoza în LCR poate fi scăzută 7–14 zile după sîngerarea inițială
Normală	Gamma-globulinele crescute în LCR (>8,2%). Se poate utiliza TCA pentru diagnostic	Boala Schilder, leucodistrofiile, neuromielita optică, scleroza multiplă ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Pot realiza *forme epidemice* (obișnuit produse de arborvirusuri) sau *forme sporadice* (determinate de virusurile herpes-zoster, virusul mononucleozei infecțioase, enterovirusuri — Coxsackie, ECHO — sau virusuri neidentificate, în cca 50% din cazuri).

Tabloul clinic este compus din următoarele semne și sindroame :

— sindrom infecțios ;

— alterarea conștienței, obișnuit de la debutul encefalitei, de variate grade (de la somnolență la stupor și comă) ;

— convulsii ;

— semne neurologice de deficit focal.

Examenul LCR poate fi normal, sau decelează un aspect de meningită cu LCR clar (meningoencefalită acută).

Tabloul EEG este dominat de semnele de suferință cerebrală difuză (fig. 19 și 20).

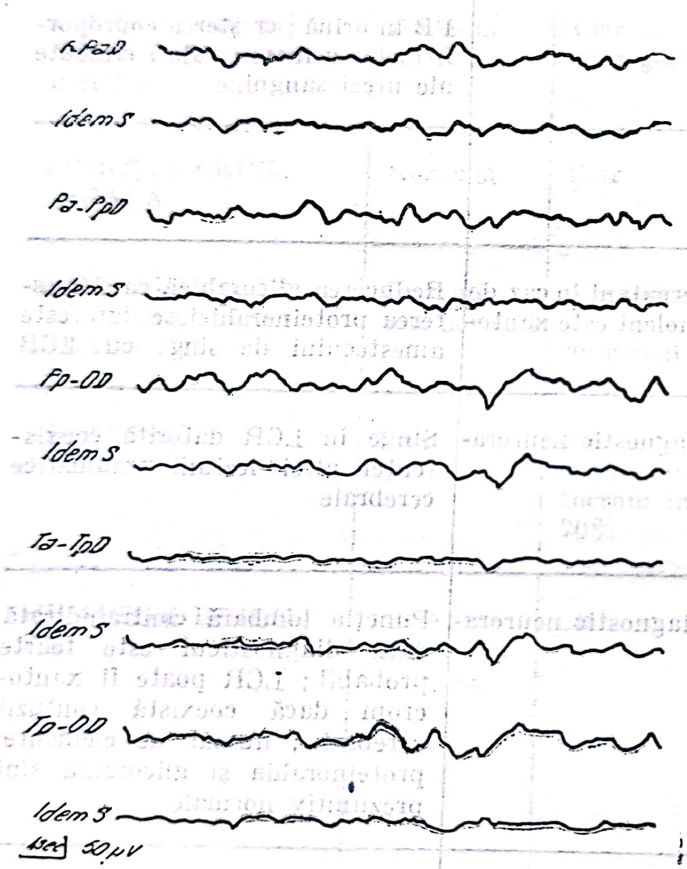


Fig. 19 — Encefalita acută virală — perioada de debut. Copil în vîrstă de 2 ani. EEG. Ritmul fiziologic de fond a dispărut complet și este înlocuit printr-o activitate lentă, de amplitudine moderată, cu ușoară asimetrie (de amplitudine mai mare pe derivațiile drepte).

Fig. 20 — Același caz din fig. 19, în perioada de stare a bolii. Comă carus. EEG. Disritmie lentă, amplă, difuză.

B. *Encefalomielitele para- și postinfecțioase*. Apar în cursul sau după infecțiile virale, precum și după vaccinări cu virusuri vii. Se datoresc modificărilor imunologice (autoimune ?*) determinate de infecția virală, care

* Aspecte clinice și anatomopatologice similare sînt obținute experimental prin injectarea de extracte cerebrale (proteina bazică a mielinei) și adjuvant (7).

Scanned with OKEN Scanner

produc demielinizare. Se întîlnesc la copil mai frecvent în cadrul infecțiilor ca rujeola, varicela, parotidita epidemică ș.a.

Tabloul clinic este asemănător cu cel al encefalitelor virale acute, la care se adaugă semne de interesare mielitică : parapareze, tulburări sfincteriene, vezică neurogenă etc.

C. *Encefalopatiile acute toxice* (sinonim : ECA infecțios). Sînt mai frecvente la copilul mai mic de 5 ani. Apar în cursul unei infecții sistemice, extracerebrale, cu un virus lipsit de neurotropism. Se manifestă clinic prin :

— semne de hipertensiune intracraniană, cu debut acut, în context infecțios febril ;

— uneori semne neurologice focale* ;

— tulburări ale stării de conștiență (delir, somnolență, urmate de stupor sau comă) ;

— uneori stare de rău epileptic.

Examenul LCR este, de obicei, normal.

Anatomopatologic, la cazurile decedate s-a evidențiat edem cerebral, fără leziuni inflamatorii sau necroze neuronale, ca și fără leziuni demielinizante caracteristice celor două categorii clinice anterior prezentate. Starea comatoasă se datorește hipertensiunii intracraniene ; decesul se produce obișnuit prin evoluția HIC și hernierea cerebrală transtentorială** sau a amigdalelor cerebeloase în canalul rahidian.

În categoria encefalopatiilor acute toxice de etiologie virală este inclus în prezent și sindromul Reye.

Sindromul Reye (sinonim : „encefalopatia acută cu degenerescență grasă a viscerelor") este considerat o variantă de encefalopatie acută toxică de etiologie virală particulară copilului.

Caracteristicile sale sînt :

- apariția după o perioadă de la o infecție virală prodromală (în special cu virus *influenza B* sau după varicelă) ;
- tablou clinic de encefalopatie acută progresivă (84) cu : vărsături, hiperpnee (biologic alcaloză respiratorie marcată !), hipoglicemie, alterarea conștienței și, deseori, semne de disfuncție hepatică (fără icter !) ;
- substratul modificărilor neurologice este reprezentat de ECA masiv, cu evoluție spre hernie transtentorială și a amigdalelor cerebeloase ;
- anatomo-patologic, la cazurile decedate se evidențiază degenerescență grasă a viscerelor, în special hepatică dar și a rinichilor, cordului, plămînilor, pancreasului, mușchilor scheletici.

Patogenia este neprecizată încă, dar evidențe biochimice și ultramicroscopice mai recente sugerează că anomalia primară este situată la nivel mitocondrial (perturbînd producerea de energie biologică, reacțiile metabolice din ciclul ureei și alte funcții mitocondriale, 54 ; vezi fig. 8). Se discută rolul posibil precipitant al utilizării aspirinei ca antitermic în infecțiile virale prodromale sindromului Reye.

Decesul este frecvent întîlnit, se produce ca urmare a ECA*** (38) sau prin complicații ale terapiei cu agenți hiperosmolari, inclusiv hipotensiunea arterială și hiperosmolaritatea serică (64).

---

* Semnele focale neurologice lipsesc de obicei ; uneori pot fi prezente însă : hemipareză, hemiplegie, afazie, defecte de cîmp vizual ș.a.

** În formele fulminante de encefalopatii acute toxice de etiologie virală, se observă progresiunea rapidă a stării comatoase cu apariția semnelor de hernie transtentorială : interesarea mișcărilor oculare reflexe, reflexe pupilare anormale, posturi de decorticare sau de decerebrare, insuficiență respiratorie și — în cazurile în care nu este instituită prompt și susținut terapia HIC — deces.

*** Este una din afecțiunile medicale care impun necesitatea monitorizării presiunii intracraniene !

Scanned with OKEN Scanner

D. *Infecțiile virale progresive ale SNC.* Se datoresc invaziei creierului de către agenți virali neurotropi obișnuiți, dar la bolnavi cu stare de imunodepresie sau cu deficite preexistente ale imunității, precum și la copiii care dezvoltă infecția virală prenatal sau în mica copilărie. Ele duc la distrugerea lentă sau progresivă cerebrală. Semnele neurologice de regresiune psihomotorie (aspect de demențiere) domină stadiile precoce ale tabloului clinic, în timp ce stuporul sau coma, însoțită de rigiditate de decerebrare și tulburări neurovegetative severe sînt întîlnite în stadiile finale.

Anatomopatologic, se observă pierdere neuronală progresivă, glioză și incluzii neuronale (encefalite cu incluzii).

În această categorie intră : PESS, encefalita rujeolică subacută, encefalita rubeolică subacută și leucoencefalopatia progresivă multifocală (7).

E. *Infecțiile virale „lente" ale SNC.* Sînt determinate de virusuri neurotrope „neconvenționale", care au proprietatea de a persista timp îndelungat în SNC și de a produce distrugere lentă cerebrală. Acest tip de infecție virală realizează boala Kuru, boala Creutzfeldt-Jakob la adult și — posibil — alte encefalopatii demențiante progresive, de etiologie încă neprecizată.

Coma se instalează, de regulă, tardiv și este precedată de sindromul de demențiere progresivă.

1.9. COMELE ÎN CADRUL PERTURBĂRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC, IONIC ȘI OSMOLAR („COMELE DISELECTROLITICE")

1.9.1. COMELE DIN PERTURBĂRILE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

Exceptînd cazul că aceste perturbări sînt simptomatice (adică apar în cadrul unor afecțiuni primare, cauză de comă metabolică*), ele determină rareori stupor sau comă. Numai acidoza respiratorie este o cauză mai frecventă de stupor sau comă. Explicația constă în faptul că mecanismele fiziologice ale barierei hematoencefalice (compensarea respiratorie ; modificarea fluxului sanguin cerebral ; stabilirea gradientelor osmotice sînge/creier, tampoanele celulare din SNC) protejează creierul chiar față de variații mari ale pH-ului (după cum o dempnstrează comportamentul destul de constant al pH-ului LCR în aceste condiții). Aceste mecanisme fiziologice de protecție sînt particular de eficiente în acidoza metabolică și ineficiente în acidoza respiratorie.

* Defectul metabolic primar responsabil de producerea acidozei metabolice interferă direct cu metabolismul cerebral. Astfel, în uremie, semnele neurologice nu sînt expresia acidozei metabolice, iar în diabetul zaharat coma se datorește modificărilor de osmolaritate, perturbării metabolismului hidrocarbonatelor în celulele cerebrale și — mai puțin — acidozei metabolice. În bolile congenitale de metabolism caracterizate prin acidoză metabolică se înregistrează obișnuit modificarea comportamentului (agitație și delir) sau cel mult stare confuzională și obnubilare ; coma și convulsiile apar tardiv în cadrul decompensării metabolice în aceste boli.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

1.9.1.1. ACIDOZA RESPIRATORIE

A. *Mecanismele tulburării de conștiență în acidoza respiratorie.* Solubilitatea mare a CO_2 prin membranele biologice face ca în insuficiența respiratorie pH-ul creierului și LCR să scadă proporțional cu pH-ul sanguin (prin modificarea raportului HCO_3^-/CO_2 la nivel local. Acidoza respiratorie exercită efecte profunde biochimice și funcționale asupra țesutului cerebral :

- modifică ionizarea medicamentelor și a metaboliților, ca și rata de difuziune a acestora prin membranele biologice, inclusiv bariera hematoencefalică ;
- afectează cinetica multor reacții enzimatice (acidoza și hipoxia scad pH-ul intracelular și — deci — interferă cu metabolismul energetic al celulei nervoase.

Aceste mecanisme explică suferința difuză cerebrală, cauză de tulburare a conștienței în acidoza respiratorie.

B. *Tablou clinic.* Acidoza respiratorie se traduce prin deprimarea stării de veghe proporțional cu severitatea acidozei (somnolență, obnubilare, letargie în stadiile inițiale, în final instalîndu-se coma și convulsiile).

C. *Tablou biologic.* Examenul echilibrului acido-bazic demonstrează semnele acidozei respiratorii : $pH_{act}\downarrow$, $PCO_{2act}\uparrow$, $(HCO_3^-)_s$ N sau ↑ compensatoriu.

De obicei există și hipoxie asociată hipercapneei.

Examenul EEG pune în evidență un aspect de suferință cerebrală difuză (fig. 21).

Examenul fundului de ochi evidențiază stază venoasă retiniană și/sau edem papilar (expresia creșterii FSC, însoțită sau nu de edem cerebral).

D. *Etiologie.* Etiologia este prezentată succint în tabelul 33.

Tabelul 33

Cauzele de acidoză respiratorie
(modificat după N. G. Levinsky, 7)

A. *Acută*

1. Deprimarea funcției centrilor respiratori
   - afecțiuni cerebrale vasculare, infecțioase, tumorale etc. :
   - supradozajul sau intoxicația cu medicamente deprimante ale SNC.
2. Bolile neuromusculare
   - Poliradiculonevritele
   - Poliomielitele anterioare acute (boala Heine-Medin) și cronice (boala Werdnig-Hoffman)
   - Distrofiile musculare progresive
3. Stopul cardio-respirator*
4. Pneumopatiile acute severe**
   - Bronșolitele acute
   - Criza de astm bronșic (starea de rău astmatic)
   - Bronhopneumonia

B. *Cronică*

1. Bronhopneumopatiile cronice (mucoviscidoză, bronșiectazii)
2. Hipoventilația alveolară primară și secundară (boli neuromusculare, sindrom Pickwick).

* Se realizează de obicei hipoxie/hipocapnie, datorită polipneei și coeficientului superior de difuziune al CO_2 ; hipercapnia și, deci, acidoza respiratorie sînt prezente doar în formele severe (sindrom asfixic, hipoxie/hipercapnie).

** De obicei, acidoza este mixtă (respiratorie și metabolică) ; se însoțește de hipoxemie importantă și întreruperea fluxului sanguin cerebral, care explică mai degrabă perturbarea conștienței.

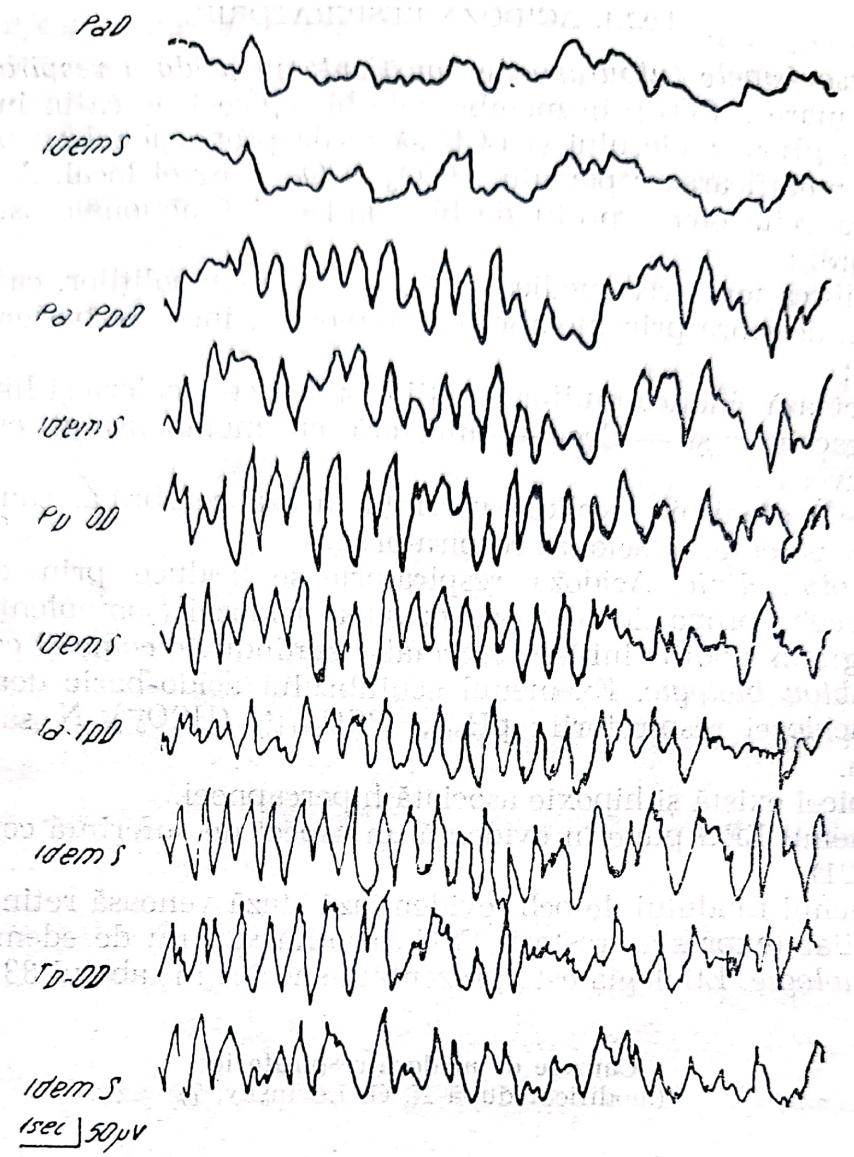


Fig. 21 — Stare comatoasă în cadrul unei acidoze respiratorii severe. Copil în vîrstă de 3 ani. Înregistrare EEG. Anomalii lente, ample, difuze (semne de suferință cerebrală difuză).

1.9.1.2. ACIDOZA METABOLICĂ

A. *Mecanismele perturbării stării de conștiență.* Prezența și severitatea simptomelor neurologice în acidoza metabolică depinde de mai mulți factori :

— natura defectului metabolic care a condus la acidoză ;

— în ce măsură scăderea pH-ului sistemic afectează sau nu pH-ul cerebral și al LCR :

— rapiditatea cu care se instalează acidoza ;

— anionul specific a cărui acumulare produce acidoza metabolică.

Acidul lactic trece bariera hematoencefalică printr-un mecanism de transport activ, care este saturat la concentrații plasmatice de 3—4 ori

mai mari decît cele normale (N = 1 mEq/l plasmă). Concentrațiile locale toxice de lactat în creier se produc deci, probabil, numai în următoarele situații :

— ischemie locală* ;
— hipoxie sistemică* ;
— insuficiență circulatorie cerebrală* ;
— intoxicație medicamentoasă*.

Acidoza metabolică severă are efecte deprimante — potențial periculoase — asupra sistemului cardiovascular, ceea ce poate conduce la scăderea fluxului sanguin cerebral, scăderea aprovizionării celulelor cerebrale cu oxigen și substanțe metabolice și poate explica producerea anomaliilor conștienței.

O altă situație în care se poate produce perturbarea conștienței în cursul acidozelor metabolice o constituie corecția acestora cu soluții parenterale, conținînd $HCO_3^- Na^+$. Pe măsură ce HCO_3^- seric crește ca urmare a corecției, crește și $PCO_{2\,act}$ în ser. HCO_3^- nu trece ușor bariera hematoencefalică, în timp ce CO_2 difuzează cu ușurință, realizîndu-se reducerea raportului HCO_3^-/CO_2 în LCR și în lichidul extracelular cerebral. Corecția prea rapidă a acidozei metabolice poate scădea deci, temporar, pH-ul în LEC cerebral, moment în care se produce o ușoară deprimare a funcțiilor neurologice (inclusiv a conștienței), dar niciodată așa de profundă sau periculoasă încît să împiedice corecția promptă a acidozei.

B. *Tablou clinic.* Toate acidozele metabolice produc hipercapnee ca prim semn clinic. Ulterior, se notează somnolență, confuzie mentală, letargie, hipertonie musculară ușoară difuză. Numai preterminal, în acidozele metabolice netratate, catastrofale, se instalează stuporul, coma, convulsiile, semnele de interesare a tracturilor piramidale (reflex cutanat plantar în extensie).

C. *Tablou biologic.* Examenul echilibrului acidobazic prin micrometoda Astrup demonstrează = $pH_{act}\downarrow$, $BE\downarrow$, $(HCO_3^-)_s\downarrow$, $PCO_{2\,act}$ N sau$\downarrow$ compensatoriu. Se evidențiază, de asemenea, în multe acidoze metabolice prezența „găurii anionice" („anionic gap"). În mod normal :

$$Na_s^+ - (Cl_s^- + HCO_{3s}^-) = 12 \pm 4\ mEq/l$$

O creștere a valorii acestei „găuri anionice" implică prezența unui anion acumulat în exces, nedetectabil cu metodele uzuale de laborator și care produce acidoză metabolică. Prezența acestui fenomen trebuie să conducă la cercetarea și identificarea prin teste specifice a acestui anion (acid lactic, corpi cetonici, alți acizi organici).

D. *Etiologie.* Etiologia este prezentată sintetic în tabelul 34.

Tabelul 34

Cauzele de acidoză metabolică
(modificat după N. G. Levinsky, 7)

I. *Boli renale* (scăderea excreției de acizi la nivel renal)
A. Insuficiența renală cronică
B. Insuficiența renală acută
C. Acidozele tubulare renale

* Situații care afectează direct metabolismul oxidativ l

Tabelul 34 (continuare)

II. *Creşterea producerii de acizi nevolatili*

A. Cetoacidoza
   1. Diabetul zaharat insulinopriv
   2. Alcoolismul
   3. Inaniţia

B. Acidoza lactică
   1. Secundară insuficienţei respiratorii sau şocului
   2. Medicamentoasă* sau toxică
   3. Asociată cu diverse afecţiuni (necroză hepatică acută, leucemii, infecţii severe sistemice ş.a.)
   4. Forme ereditare (vezi capitolul 1.10)
   5. Contracţii musculare excesive : starea de rău epileptic tonico-clonic generalizat

C. Intoxicaţii acute (inclusiv medicamentoase)
   1. Cu „gaură anionică" crescută
      — Metanol
      — Etilenglicol
      — Glutetimidă
      — Salicilaţi**
   2. Cu „gaură anionică" normală
      — Clorură de amoniu
      — Lizină
      — Clorhidrat de arginină

III. *Pierdere crescută de alcali*

A. Diarei acute şi cronice

B. Ureterostomia

C. Administrarea de inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamidă)

* A fost descrisă în diabetul zaharat de tip adult, tratat cu Buformin.
** Poate exista doar alcaloză respiratorie sau asociere de alcaloză respiratorie cu pH sanguin crescut şi acidoză metabolică tisulară.

1.9.1.3. ALCALOZA RESPIRATORIE

Alcaloza respiratorie acută produce encefalopatie uşoară. Hiperventilaţia — cauza cea mai frecventă, vezi tabelul 35 — care conduce la alcaloză respiratorie, determină vasoconstricţia arterelor cerebrale, scăderea fluxului sanguin cerebral, asociată cu producţie crescută de acid lactic.

Clinic, iniţial sînt prezente fosfene şi vertij, urmate de stare confuzională (tranzitorie), însoţită de anomalii lente EEG (fig. 22). De asemenea, alcaloza respiratorie poate determina tetanie latentă sau manifestă (vezi mai jos).

Cînd alcaloza respiratorie coexistă cu stupor sau comă, trebuie identificată cauza care explică coma : septicemia, insuficienţa hepatică, intoxicaţia salicilică, hipoxemia de natură cardiopulmonară ş.a.

Biologic, $pH_{act} \uparrow$, PCO_{2act} , BE = N sau — în formele cronice — scăzut compensatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

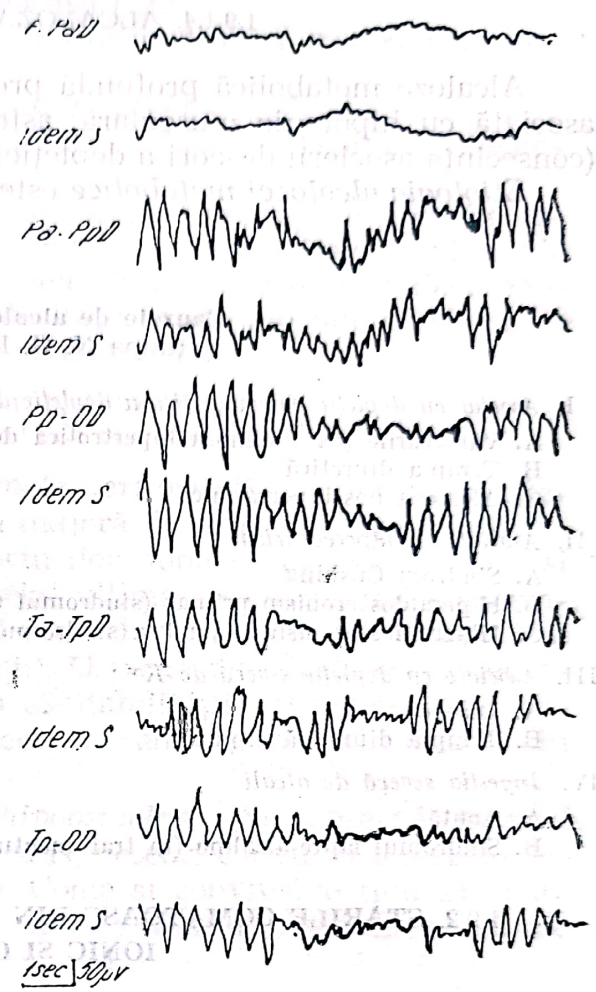


Fig. 22 — Alcaloză respiratorie însoțită de stare confuzională tranzitorie. Înregistrare EEG. Copil de 2 ani. Anomalii lente, ample, bilateral sincrone.

Cauzele de alcaloză respiratorie sînt prezentate în tabelul 35.

Tabelul 35

Cauzele de alcaloză respiratorie

I. *Alcaloză respiratorie acută*
   - A. Hiperventilația : anxietate, distonie neuro-vegetativă
   - B. Febra
   - C. Efortul
   - D. Hipoxia (pneumonia acută, edemul pulmonar ș.a.)
   - E. Intoxicația salicilică
   - F. Ventilația mecanică excesivă
   - G. Bacteriemiile cu germeni Gram negativi
   - H. Sindromul Reye

II. *Alcaloza respiratorie cronică*
   - A. Afecțiunile cerebale (tumori, encefalite)
   - B. Insuficiența hepatică cronică
   - C. Hipoxia cronică (bolile pulmonare cronice, maladiile congenitale de cord, boala de altitudine)

Scanned with OKEN Scanner

1.9.1.4. ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică profundă produce, de obicei, stare confuzională, asociată cu hipotonie musculară, astenie musculară extremă, meteorism (consecința asocierii deseori a depleției severe de K^+).

Etiologia alcalozei metabolice este înfățișată în tabelul 36.

Tabelul 36

Cauzele de alcaloză metabolică
(după N. G. Levinsky, 7)

I. *Asociat cu depleție volemică și/sau depleție de ioni* Cl^-
- A. Vărsăturile (ex.: stenoza hipertrofică de pilor), aspirația gastrică
- B. Terapia diuretică
- C. Alcaloza posthipercapnică

II. *Asociate cu hipercorticism*
- A. Sindrom Cushing
- B. Hiperaldosteronism primar (sindromul Conn)
- C. Hiperaldosteronism secundar (sindromul Bartter)

III. *Asociate cu depleție severă de* K^+
- A. Diaree
- B. Terapia diuretică cronică

IV. *Ingestia severă de alcali*
- A. Acută
- B. Sindromul lapte-alcaline (în tratamentul ulcerului gastro-duodenal)

1.9.2. STĂRILE COMATOASE DIN PERTURBĂRILE ECHILIBRULUI IONIC ȘI OSMOLAR

1.9.2.1. COMELE DIN TULBURĂRILE DE OSMOLARITATE ALE LICHIDULUI EXTRACELULAR

O formulă de apreciere — grosieră, dar utilă clinic — pentru aprecierea osmolarității serului este următoarea :

Osmolaritate serică

$$\text{mOsm/l } H_2O = 2([Na^+]_s + [K^+]_s) + \frac{[\text{glucoză}]_s}{18} + \frac{\text{azotul neproteic}_s}{2{,}8}$$

în care :

$[Na^+]_s$ = concentrația sodiului seric în mEq/l
$[K^+]_s$ = concentrația potasiului seric în mEq/l
$[\text{glucoză}]_s$ = glicemia exprimată în mg/dl
azotul neproteic sanguin exprimat în mg/dl.

Dacă valorile glicemiei și ale azotului neproteic sanguin sînt normale, rezultă că osmolaritatea serică este dependentă în cel mai înalt grad de valorile natremiei. Ea poate fi aproximată dublînd valoarea natremiei și adăugînd la rezultat cifra 10 :

$$\text{Osmolaritate serică mOsm/l } H_2O = 2[Na^+]_s + 10$$

Scanned with OKEN Scanner

Valorile normale sînt de 290 ± 5 mOsm/l H_2O.

Stările hipo- și hiperosmolare realizează modificări anatomo- și histopatologice cerebrale evidente :

— stările hipoosmolare — ECA („intoxicație cu apă") ;

— stările hiperosmolare — deshidratare celulară cerebrală și hemoragii cerebrale.

Deoarece creierul are mecanisme de compensare față de jocurile osmolare care intervin însă cu oarecare latență, *modificările rapide ale osmolarității serului duc la simptome neurologice mai intense decît modificările lent instalate*. Valorile osmolarității serice asociate constant cu leziuni anatomopatologice și simptome cerebrale sînt :

< 260 mOsm/l H_2O ($[Na^+]_s < 125$ mEq/l)
> 330 mOsm/l H_2O ($[Na^+]_s > 155$—160 mEq/l)

A. *Stările hipoosmolare. Mecanismele perturbării conștienței.* În edemul cerebral hipoosmolar, acumularea majoră de apă se produce intracelular. Au loc și modificări ale raporturilor ionice Na^+_{SEC}/Na^+_{SIC} * și K^+_{SEC}/K^+_{SIC} **, influențînd — în special ultima — potențialul de membrană și, deci, excitabilitatea neuronilor cerebrali (scăderea potențialului de membrană și creșterea excitabilității). O parte din simptomele neurologice sînt explicate prin perturbarea excitabilității neuronale (dar convulsiile rareori se explică doar prin acest mecanism), intervin însă și alți factori, în prezent neelucidați.

Tabloul clinic al encefalopatiei hipoosmolare. Se observă, în mod obișnuit, stare confuzională, delir, *asterixis*, deseori convulsii tonicoclonice generalizate sau mioclonii multifocale. Coma și convulsiile tind să apară mai ales în hiponatremiile acute (pot rămîne deseori, leziuni cerebrale permanente după convulsiile hiponatremice !).

Tabloul biologic

Osmolaritatea serică < 260 mOsm/l H_2O

$(Na^+)_s < 120$ mEq/l.

Există semne radiologice și oftalmologice de HIC.

EEG demonstrează trasee de suferință cerebrală difuză, la care se adaugă manifestările electrice ale potențialelor de acțiune convulsivante.

Etiologia stărilor hipoosmolare în practica pediatrică este prezentată în tabelul 37.

Tabelul 37

Cauze de hipoosmolaritate serică (hiponatremie) în practica pediatrică
(după A. M. Robson, 23)

I. *Expansiunea SEC prin exces de apă* (hiponatremia „de diluție")

A. Aportul excesiv de apă
1. Terapie parenterală exclusivă cu soluții de glucoză în apă distilată
2. Aport oral crescut (în condițiile eliminării scăzute concomitente, de ex. în nefritele acute, insuficiența renală acută)
3. Clisme cu cantități excesive de soluții hipotone
4. Alergia la proteinele laptelui de vacă (foarte rar)

* Na+ tinde să treacă din spațiul intracelular în spațiul extracelular.
** K+ tinde să treacă din spațiul extracelular în spațiul intracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 37 (cortinuare)

B. Eliminări scăzute (în condiţiile unui aport hidric normal)
   1. Renale
      a) Afecţiuni renale intrinseci : nefrite, sindrom nefrotic, necroză tubulară renală, prematuritate
      b) Afectarea funcţiei renale prin cauze extrinseci
         α) Exces de ADH (SIADH, vezi p. 131)
         β) Circulatorii (insuficienţă cardiacă, chirurgie cardiovasculară)
   2. La nivelul pielii (prematuri menţinuţi în incubator, în condiţii de umiditate excesivă)

II. *Deficitul de Na^+ în SEC*

A. Aportul inadecvat de Na^+
   — oral
   — parenteral

B. Pierderi excesive de Na^+
   1. La nivel gastrointestinal : vărsături, aspiraţie gastrică, aspiraţie biliară, drenaj pancreatic, diaree, răşini schimbătoare de ioni, clisme apoase (megacolon congenital)
   2. La nivel renal
      a) Boli renale intrinseci : GNC, necroza tubulară renală (în faza de reluare a diurezei), PNC, sindrom nefrotic (după reluarea diurezei)
      b) Afectare extrinsecă a funcţiei renale : diuretice, acetazolamidă, SPS (hipoadrenalism), boli ale SNC (rare), expansiune volemică
   3. La nivel cutanat
      a) Hipertranspiraţie
      b) Sudoare cu conţinut anormal crescut de Na^+ (mucoviscidoză, insuficienţă suprarenală)
      c) Terapia arsurilor cu azotat de argint
   4. La nivelul spaţiului subarahnoidian
      a) Mielomeningocel ulcerat
      b) Derivaţii spaţiu subarahnoidian — ureter
      c) Drenaj continuu al LCR (de exemplu în encefalopatia saturnină)
   5. Parenterale : toracenteze, paracenteze repetate

C. Redistribuţia Na^+ între SEC/SIC*
   a) Malnutriţia severă
   b) Deficitul de K^+ sever
   c) Traumatisme**

* Na^+ tinde să treacă din SEC în SIC.
** Se creează — la nivelul edemului posttraumatic — spaţii lichidiene parazitare, care sechestrează Na^+.

Secreţia inadecvată de ADH (SIADH, sindromul Schwartz-Bartter). Se întâlneşte în : neoplasme sau abcese cerebrale cu localizare hipotalamică, în meningitele acute bacteriene, în traumatismele craniocerebrale, în neuropatiile periferice acute sau subacute, în unele situaţii condiţionate toxic-medicamentos (ex. : alcoolism), în unele insuficienţe endocrine (mixedem, insuficienţă cortico-suprarenaliană), în carcinoamele bronşice secretante de ADH şi în infecţiile pulmonare. Este o cauză relativ frecventă de hipoosmolaritate şi comă hipoosmolară la copil. Patogenia SIADH este prezentată în fig. 23.

B. *Stările hiperosmolare.* Tind să determine manifestări neurologice, în special stările hiperosmolare acute.

Patogenia manifestărilor neurologice. În stările hipernatremice rezultate ca urmare a deshidratărilor acute, volumul sanguin tinde să fie scăzut (se produce diureză osmotică !) ; de asemenea, există deseori asociate

Scanned with OKEN Scanner

niveluri crescute ale ureei sanguine și — uneori — și ale glucozei sanguine care accentuează starea hiperosmolară.

În stările hiperosmolare realizate ca urmare a excesului de NaCl de aport, există creșterea Na corporal total și a apei totale corporale, precum și a volumului spațiului extracelular.

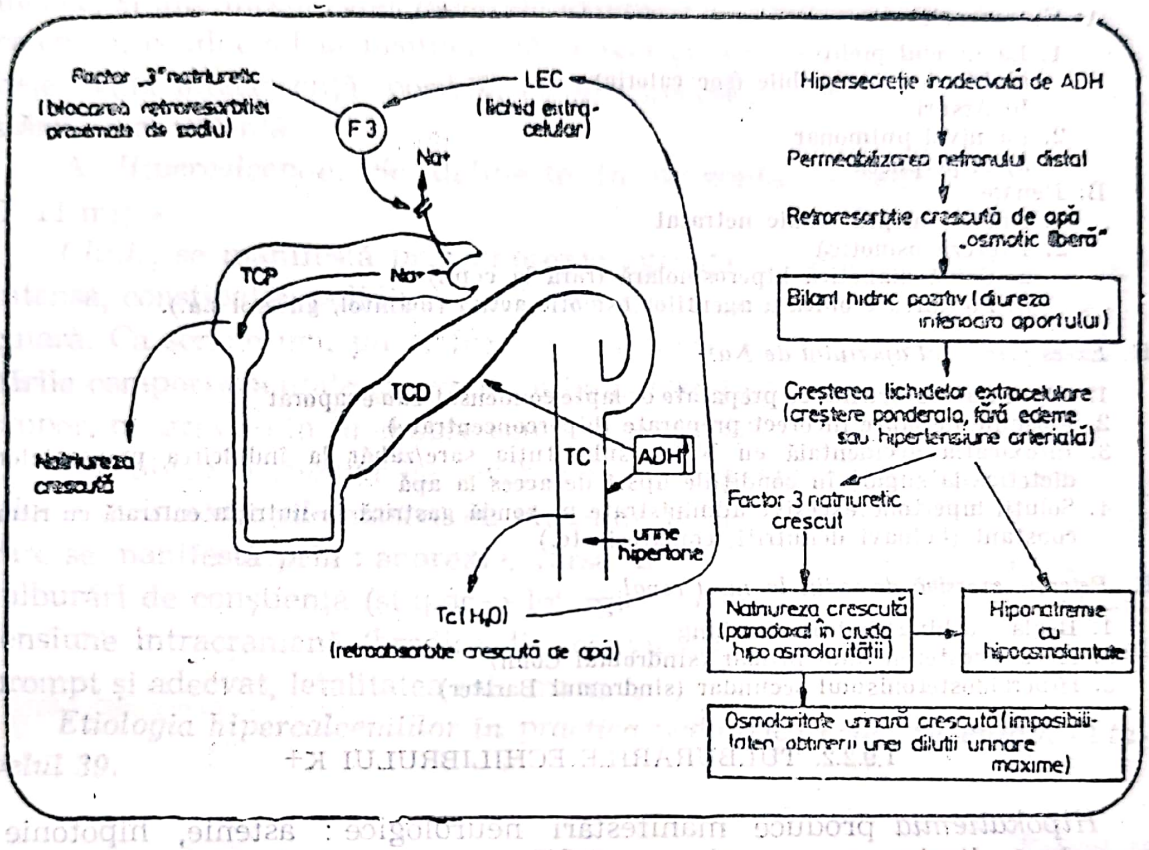


Fig. 23. — Patogenia SIADH.

Consecințele hiperosmolarității LEC sînt :

- deshidratarea celulară cerebrală și distensia vaselor cerebrale, care poate determina : hematom subdural, hemoragii subarahnoidiene, hemoragii intraparenchimatoase (vezi vol. I, cap. 3.1.2.5) ;
- acidoza metabolică severă, ca urmare a trecerii acizilor organici și H^+ în lichidul extracelular (prin schimb cu sodiul în exces).

Aceste anomalii sînt cauză de suferință cerebrală difuză (care are ca expresie perturbările conștienței și alte semne neurologice) și de leziuni cerebrale (urmate de sechele neurologice).

Clinic, semnele de encefalopatie sînt obișnuit instalate la valori ale natremiei $>$ 160 mEq/l și ale osmolarității serice $>$ 340 mOsm/l H_2O, cînd apar delirul și starea confuzională. În formele severe se înregistrează comă și convulsii. Encefalopatia hiperosmolară este grevată de un procentaj de letalitate crescut. Tratarea rapidă cu soluții hipoosmolare parenteral accentuează sindromul neurologic, producînd semne de intoxicație cu apă, chiar la niveluri ale natremiei de cca 155 mEq/l !

Etiologia stărilor hiperosmolare este prezentată în tabelul 38.

Tabelul 38

Etiologia stărilor hiperosmolare în practica pediatrică

I. *Pierderi de apă crescute*

A. Extrarenale
1. La nivelul pielii
a) Pierderi insensibile (şoc caloric)
b) Arsuri
2. La nivel pulmonar
a) Hiperpneea

B. Renale
1. Diabet insipid cronic netratat
2. Diureză osmotică
a) Comă diabetică hiperosmolară (rară la copil)
b) Folosirea cronică a agentilor osmotic activi (manitol, glicerol ş.a.).

II. *Exces primar al aportului de Na^+*

1. Alimentaţia sugarilor cu preparate de lapte condensat sau evaporat
2. Formule de lapte incorect preparate (hiperconcentrate)
3. Intoxicaţia accidentală cu NaCl (substituţia sare/zahăr la îndulcirea preparatelor dietetice la sugar) în condiţiile lipsei de acces la apă
4. Soluţii hipertone excesive administrate pe sondă gastrică în nutriţia enterală cu ritm constant (bolnavi denutriţi, comatoşi etc.)

III. *Retenţie excesivă de sodiu la nivel renal*

1. Boala Cushing/sindrom Cushing
2. Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)
3. Hiperaldosteronismul secundar (sindromul Bartter)

1.9.2.2. TULBURĂRILE ECHILIBRULUI K+

Hipokaliemia produce manifestări neurologice: astenie, hipotonie musculară, diminuarea sau absenţa ROT, meteorism (prin hipotonia musculaturii abdominale), somnolenţă, letargie, în special cînd se asociază cu alcaloza metabolică (sindromul postacidotic). Valorile potasiului seric $< 3{,}5$ mEq/l. ECG arată modificări de repolarizare miocardică.

1.9.2.3. TULBURĂRILE ECHILIBRULUI Ca++

Mecanismul tulburării stării de conştienţă în anomaliile homeostaziei calcice. Concentraţia calciului în lichidul extracelular este un element important în determinarea excitabilităţii neuromusculare.

Raportul ionic Loeb defineşte factorii care contribuie la reglarea excitabilităţii neuromusculare.

$$\frac{Na^+,\ K^+,\ OH^-}{Ca^{++},\ Mg^{++},\ H^+}$$

Ionii de la numărător cresc excitabilitatea neuromusculară, cei de la numitorul fracţiei tind să o scadă.

În cazurile de hipocalcemie există o creştere a excitabilităţii neuronilor motori centrali (corticali), care se manifestă prin convulsii şi comă

Scanned with OKEN Scanner

postaccesuală. În condiții de hipercalcemie se observă deprimarea activității neuronale corticale.

În plus, atît în hipocalcemia severă (*„hypocalcemic pseudotumor cerebri"*) cît și în hipercalcemia acută, există semne de HIC, care pot explica în parte apariția tulburărilor stării de conștiență. Pot interveni, de asemenea, și alte mecanisme, ca — de exemplu — afectarea renală în hipercalcemii, conducînd la insuficiență renală și hipertensiune arterială, ambele avînd interferență posibilă cu mecanismele centrale de control ale stării de conștiență.

A. *Hipercalcemia.* Se definește în prezența valorilor calcemiei $>>$ 11 mg%.

Clinic, se manifestă prin anorexie, greață, frecvent vărsături, sete intensă, constipație, polidipsie, poliurie, prurit. Este notată hipotonie musculară. Ca semne mai puțin frecvente se observă febra, cefaleea, modificările comportamentale (regresia psihomotorie) și — în cazurile severe — stupor, progresînd în final spre comă și convulsii.

Un tablou particular de sever îl realizează *hipercalcemiile acute*, întîlnite în intoxicațiile masive cu vitamină D, în care $Ca^{++}_s > 15$ mg% și care se manifestă prin : anorexie, vărsături, semne de deshidratare acută, tulburări de conștiență (stupor → letargie → comă) și semne de hipertensiune intracraniană (bradicardie, convulsii). În absența tratamentului prompt și adecvat, letalitatea este mare.

Etiologia hipercalcemiilor în practica pediatrică este prezentată în tabelul 39.

Tabelul 39

Etiologia hipercalcemiilor în practica pediatrică
(modificat după H. K. Silver, R. W. Gotlin, Georgeanna Klingensmith, 8)

1. Hiperparatiroidismul
   a) Primar :
      - adenomul paratiroidian
        - — izolat,
        - — asociat cu multiple adenoame endocrine (sindroamele MEN* I și II, cu caracter familial),
      - hiperplazie difuză a paratiroidelor,
   b) Secundar :
      - insuficiența renală cronică,
      - osteogeneza imperfectă (rar),
      - malignități, cu metastaze osoase.
2. Hipercalcemia idiopatică
3. Hipercalcemiile de imobilizare
4. Intoxicația cu vitamina D
5. Hipersensibilitatea ereditară (familială) la vitamina D.

* MEN : „multiple endocrine neoplasia".

B. *Hipocalcemia.* Este definită la valori ale calciului seric total $<<$ 4 mEq/l, în condițiile unei albuminemii normale și ale calciului ioni-

Scanned with OKEN Scanner

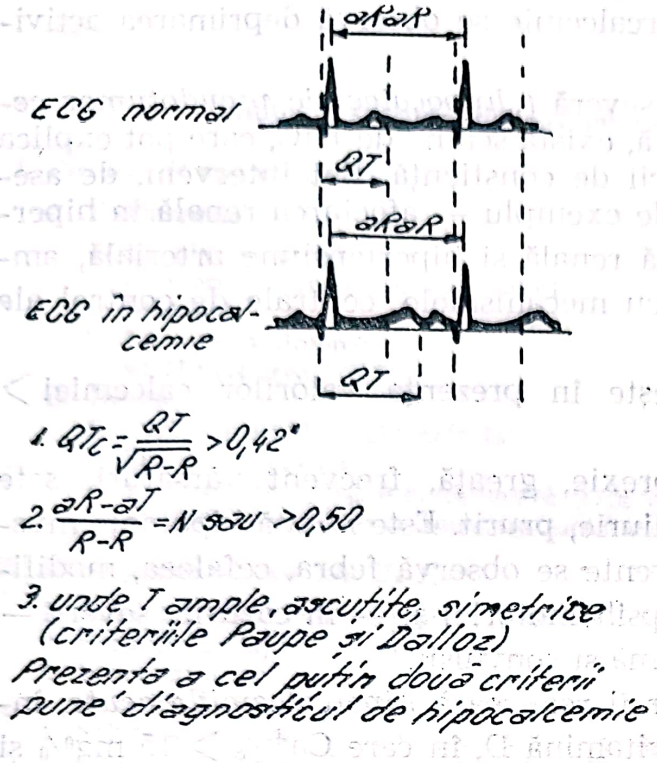


Fig. 24 — Modificările ECG în hipocalcemie.

zat < 2 mEq/l. Aceste valori dau, de obicei, manifestări ECG caracteristice, care au importanță diagnostică (fig. 24).

Clinic, hipocalcemia se manifestă prin semne de hiperexcitabilitate neuromusculară și convulsii, urmate de comă postictală. În cazurile mai severe de hipocalcemie*, pot fi prezente și alte manifestări neurologice : delir, halucinații, stupor, semne de HIC (examenul fundului de ochi arată prezența edemului papilar — „hypocalcemic pseudotumor cerebri").

Etiologia hipocalcemiilor în practica pediatrică este înfățișată în tabelul 40.

Tabelul 40

Cauze de hipocalcemie în practica pediatrică
(modificat după H. K. Silver, R. W. Götlin, Georgeanna Klingensmith, 8)

1. Hipoparatiroidismul
   — idiopatic ;
   — chirurgical (tiroidectomie) ;
   — boală autoimună (în cazul poliendocrinopatiilor autoimune, ex. : tiroidită + hipoparatiroidism = sindromul Schmidt) ;
   — aplazia congenitală a paratiroidelor + aplazie timică = sindromul Di George ;
   — tranzitoriu, neonatal ;
   — „pseudoidiopatic" (anomalie moleculară a PTH ?)
2. Pseudohipoparatiroidismul (răspuns anormal al tubului renal la PTH)
   — sindromul Albright (transmisie recesivă legată de sex) ;
   — asociat cu osteită fibroasă (boala von Recklinghausen, transmisie autosomal dominantă)
3. Pseudopseudohipoparatiroidismul
4. Sindroame de malabsorbție
   — mucoviscidoza ;
   — boala celiacă ;
   — insuficiența pancreatică exocrină (boala Shwachman)
5. Insuficiența renală cronică
6. Rahitismul prin deficiența vitaminei D (carențial)
7. Rahitismul vitamino-D-rezistent tip I (Prader-Illig-Haierli, anomalie de sinteză a metabolitului activ al vitaminei D prin deficit congenital al 1α-hidroxilazei renale)
8. Hipocalcemiile neonatale
   — forma tranzitorie (hipoparatiroidism tranzitoriu, nou-născuții mamelor cu hiperparatiroidism) ;
   — forma persistentă (hipoparatiroidism idiopatic) ;
   — asociate cu exces de fosfați în dietă (alimentație cu preparate de lapte de vacă) ;
   — asociată cu : suferință hipoxic-ischemic perinatală, hemoragii intracraniene, septicemii neonatale (hipocalcemia simptomatică)

* În cadrul hipoparatiroidismului, de obicei.

Patogenia tulburărilor neurologice este legată de rolul pe care-l are acest ion în determinarea excitabilității neuromusculare (vezi punctul 1.9.2.3).

A. *Hipomagneziemia*. Este definită cînd concentrațiile Mg^{++} seric $<$ $<$ 1,3 mEq/l.

Etiologic, diminuarea depozitelor corporale de Mg^{++}, a concentrațiilor Mg^{++} seric se realizează în cazurile de diaree sau vărsături cronice, în terapia parenterală lichidiană prelungită și în hiperaldosteronism.

Clinic, se manifestă prin : convulsii, tresăriri musculare, dezorientare, mișcări atetozice, spasm carpo-pedal, hipersensibilitate la stimuli mecanici și auditivi.

B. *Hipermagneziemia*. *Clinic*, nivelele Mg^{++} seric foarte mari, peste 10 mEq/l sînt acompaniate de somnolență și — ocazional — comă. Reflexele osteotendinoase pot fi, de asemenea, abolite. Poate apărea depresiune respiratorie. Aceste niveluri sanguine mari ale Mg^{++} produc și tulburări în conducerea excitației în miocard, atrioventricular și intraventricular.

Cauzele hipermagneziemiilor în practica pediatrică sînt : insuficiența renală acută, boala Addison și intoxicațiile iatrogene (utilizarea $MgSO_4$ în doze mari în tratamentul hipertensiunii arteriale la copil, de asemenea ca purgativ sau în clisme pentru tratamentul megacolonului congenital idiopatic).

1.10. COMELE ÎN CADRUL BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM

Simptomatologia neurologică este frecventă în bolile congenitale de metabolism ; acestea pot fi cauză de stupor sau comă la copil.

1.10.1. MECANISMELE PRIN CARE BOLILE EREDITARE DE METABOLISM POT DETERMINA ANOMALII ALE CONȘTIENȚEI

1.10.1.1. BAZELE FIZIOLOGICE

Bolile ereditare de metabolism pot fi clasificate în următoarele categorii :

I. *Anomalii congenitale ale metabolismului intermediar*

În termeni foarte simplificați, metabolismul intermediar poate fi considerat că reprezintă totalitatea căilor metabolice care conduc la cele 2 cicluri metabolice majore* : ciclul acizilor tricarboxilici și ciclul ureei. Din punct de vedere clinicopatologic se descriu 3 tipuri de tulburări majore ereditare ale metabolismului intermediar (Leonard Sinclair, 21) :

A. *Anomalii interesînd ciclurile majore sau căile metabolice imediat învecinate*. În această categorie fac parte aciduriile organice și anomaliile ciclului ureei. Severitatea tulburărilor este dependentă de gradul disfunc-

* Cele 2 cicluri metabolice majore sînt localizate în mitocondrii.

Scanned with OKEN Scanner

ției enzimatice genetic determinate. Ca o consecință a blocării acelor reacții enzimatice interesate se produce o acumulare intra- și extracelulară a metaboliților interesați în aceste cicluri (de exemplu, în anomaliile ciclului ureei se produce hiperamoniemie). Poate exista acidoză metabolică severă, ca urmare a acumulării unor acizi organici : lactic, piruvic, propionic, metilmalonic ș.a. În unele cazuri, prin perturbarea gluconeoegnezei din aminoacizi, există tendință la hipoglicemie. În general, debutul manifestărilor este precoce și acestea au un caracter acut, sever, „amenințător de viață" și dificil de tratat, cu mortalitate mare.

B. *Anomalii interesînd reacțiile enzimatice pe căile de acces, distal de ciclurile majore.* Blocajul enzimatic genetic determinat este situat imediat după intrarea metabolitului în celulă sau pe una din căile metabolice care conduc spre cele 2 cicluri majore, distal de acestea. În raport de severitatea deficitului enzimatic, se produce acumularea de molecule mici imediat în spatele blocului enzimatic (de exemplu : aminoacizi, hexoze) sau mai distal de blocul enzimatic. Efectele acumulării celulare a acestor metaboliți sînt :

- producerea de leziuni și necroze celulare focale ;
- perturbarea altor mecanisme biochimice interrelate ;
- realizarea de leziuni sau perturbarea funcției la nivelul altor organe și țesuturi, situate la distanță de sediul anomaliei metabolice congenitale, deoarece metaboliții toxici acumulați intracelular pot părăsi celula-sediu și pot fi vehiculați pe cale sanguină. Perturbarea funcțională la distanță se poate produce prin interferența cu alte funcții metabolice importante : de sinteză, transport sau depozitare a metaboliților. Acest tip de erori congenitale de metabolism poate mima, deci, alte boli metabolice. De asemenea, el este susceptibil de a beneficia de metodele de screening biochimic curent, ca și de răspuns favorabil la terapia de restricție dietetică.

În această categorie se includ :

1) Anomaliile metabolismului fructozei, galactozei și pentozelor
2) Anomaliile metabolismului glicinei și prolinei
3) Anomaliile metabolismului fenilalaninei și tirozinei
4) Anomaliile metabolismului homocistinei și histidinei
5) Anomaliile metabolismului purinelor și pirimidinelor
6) Porfiriile ereditare.

C. *Anomaliile constituind un tip intermediar.* Erorile congenitale ale metabolismului aminoacizilor ramificați constituie un tip intermediar, cu caracteristici comune celor două grupuri anterior considerate.

II. *Anomalii congenitale interesînd degradarea și stocarea unor metaboliți*

Din acest grup fac parte bolile de supraîncărcare („de tezaurizare") lipidică neuro- și/sau viscerală, ca și mucopolizaharidozele, mucolipidozele și oligozaharidozele. Sînt boli metabolice congenitale datorate degradării deficiente și stocării tisulare excesive, care poate fi generalizată, sau poate interesa predominant creierul. Modificările anatomo- și histopatologice se datoresc acumulării macromoleculelor nedegradate fie la nivelul citosolului, fie în lizozomi, fie în ambele sedii. Inițial are loc o creștere de volum anormală a celulei și mărirea de volum tisulară sau organome-

Scanned with OKEN Scanner

galia la nivelul sediului deficitului enzimatic congenital, urmată în stadii tardive de modificări degenerative (necroze neuronale în cazul creierului) și procese histopatologice reparatorii : fibroză, gliază etc. Debutul manifestărilor clinice este, în general, insidios, iar progresiunea simptomelor este lentă, depinzînd și de rata normală a *turnover*-ului metabolic tisular (de exemplu, în mucopolizaharidoze, unde se produce acumularea de macromolecule structurale, turnoverul este lent, în timp ce în gangliozidozele GM_2, întreruperea degradării normale a gangliozidelor conduce la o acumulare rapidă în SNC a acestora, urmat de degradarea neurologică relativ rapidă.

III. *Anomalii de sinteză*

Este un grup variat și heterogen, incluzînd anomalii congenitale ale sintezei proteinelor plasmatice, a proteinelor tisulare*, a unor proteine-enzime plasmatice, a hormonilor proteici și steroidieni etc.

IV. *Anomalii de transport*

Perturbarea genetic determinată a sistemelor de transport prin membranele biologice conduce la realizarea unor variate tablouri clinice. Sediile anomaliilor de transport sînt intestinul (cu producerea unor sindroame de malabsorbție interesînd principiile nutritive, oligomineralele și vitaminele) și rinichiul (realizîndu-se tulburări ale echilibrului hidromineral, acidobazic sau al pool-ului de aminoacizi al organismului).

1.10.1.2. MECANISMELE ALTERĂRII STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Conform cunoștințelor actuale (21), posibilitățile de producere a tulburării de conștiență în bolile ereditare de metabolism sînt multiple, în funcție de natura anomaliilor metabolice.

A. *În anomaliile congenitale ale metabolismului intermediar. Hipoglicemia* este o cauză relativ frecventă de stupor și comă în bolile congenitale de metabolism. Ea se realizează în glicogenoze, în intoleranțele ereditare la galactoză și fructoză, ca și anomaliile metabolismului intermediar al hidrocarbonatelor. Amănunte despre hipoglicemiile nou-născutului, sugarului și copilului sînt prezentate în capitolul 1.3.

Acidozele metabolice (acidoza lactică sau acidoza realizată prin acumularea altor acizi organici) constituie, de asemenea, una din cauzele posibile ale stării comatoase în anomaliile congenitale ale metabolismului intermediar. Debutul manifestărilor clinice se produce îndată după naștere. Acidozele metabolice constituie veritabile urgențe metabolice și se manifestă prin vărsături incoercibile, hipotonie musculară, simptome respiratorii (inclusiv apnee), colaps, comă și convulsii. Există acidoză metabolică profundă, adesea asociată cu variate grade de hipoglicemie. Organele vitale — inclusiv creierul — pot fi lezate ireparabil dacă acidozele metabolice ereditare nu sînt recunoscute și tratate prompt. Acidozele

* Se includ și anomaliile de sinteză ale proteinelor unor receptori hormonali.

Scanned with OKEN Scanner

metabolice ereditare se întîlnesc în unele glicogenoze (îndeosebi tipul I) și în deficiențele enzimatice situate în imediata apropiere a ciclului Krebs (acidoza lactică congenitală, encefalomielita subacută necrotizantă Leigh, alte acidemii organice : acidemia propionică, metil-malonică, izovalerică, hiperglicinemia cetotică).

Hiperamoniemia. Este cauză de stare comatoasă în anomaliile ciclului ureei. Debutul poate să se producă în perioada neonatală și este precipitat de ingestia de proteine, infecții, hemoragii gastrointestinale și alte *stress*-uri care cresc catabolismul proteinelor endogene. Se manifestă prin vărsături, letargie, stupor, convulsii tonicoclonice generalizate sau mioclonii focale, spasticitate, opistotonus, semne de deshidratare. Biochimic, se depistează niveluri crescute sanguine și în LCR de NH_4^+, acumulare excesivă în plasmă de glutamină, ca și de aminoacizi metabolizați în ciclul ureei și care sînt situați în spatele blocului enzimatic ereditar (citrulină, arginină, ornitină, acid arginino-succinic).

Dacă tratamentul nu este instituit precoce, pot apărea leziuni neurologice severe. La cazurile decedate s-a evidențiat atrofie cerebrală și proliferare marcată a celulelor gliale Alzheimer de tip II la nivelul telencefalului și trunchiului cerebral*.

*Acumularea unor metaboliți toxici pentru SNC*** ca urmare a deficitului unor enzime implicate în metabolismul aminoacizilor sau unor monozaharide (galactoza, fructoza) scurt timp după pătrunderea acestora în celulă și mai înainte ca partea majoră a macromoleculei să fie metabolizată. Evoluția clinică în aceste cazuri este subacută : hepatomegalia este constantă. Uneori, debutul este legat de introducerea în alimentație a respectivelor substanțe (galactoză, fructoză, unele proteine).

Anomaliile metabolismului unor aminoacizi poate duce la o encefalopatie cu evoluție cronică, în care leziunea SNC se produce prin lipsa unui metabolit esențial, sau prin excesul unui metabolit normal, potențial toxic pentru SNC (ex. fenilalanina, glicina) sau prin acumularea de produse anormale, citotoxice pentru neuron (ex. : histidinemia, homocistinuria). Manifestările precoce ale encefalopatiei sînt întîrzierea mentală, leziunile cerebrale focale și convulsiile recurente (fig. 25). Coma este un eveniment ocazional (de exemplu, postaccesual). Măsurile de restricție dietetică pot fi eficiente (implicînd monozaharidele sau aminoacizi incriminați).

În encefalopatiile produse prin anomaliile ereditare de metabolism a unor aminoacizi, patogenia manifestărilor neurologice pare să fie, însă mai complexă ; Pare și colab. (citat de 21) au demonstrat scăderea activității 5-HT decarboxilazei în oligofrenia fenilpiruvică și au sugerat că acest deficit enzimatic ar putea interfera cu producerea unor neurotransmițători cerebrali ca noradrenalina și 5-HT***.

B. *În bolile ereditare de metabolism datorate degradării deficiente și stocării celulare excesive a unor metaboliți.* Patogenia encefalopatiei este legată direct de tezaurizara neuronală. Debutul manifestărilor este insi-

---

* Aspectul este similar cu cel din insuficiența hepatică (vezi pag. 47). În cursul decompensărilor acute, se adaugă important edem cerebral.

** Dar și pentru alte organe : ochi, rinichi, ficat.

*** Coma poate fi, de asemenea, rezultatul unor mecanisme patogenice particulare ; de exemplu, în homocistinurie se pot produce leziuni neurologice prin tromboză vasculară cerebrală recurentă.

Scanned with OKEN Scanner

dios, progresiunea simptomatologiei neuropsihice este relativ lentă, iar tabloul neurologic este acela al unei întîrzieri sau degradări psihomotorii, însoţită de spasticitate, anomalii ale reflexelor, mişcări anormale şi convulsii recurente. Coma este, deseori, un eveniment final, preterminal. În

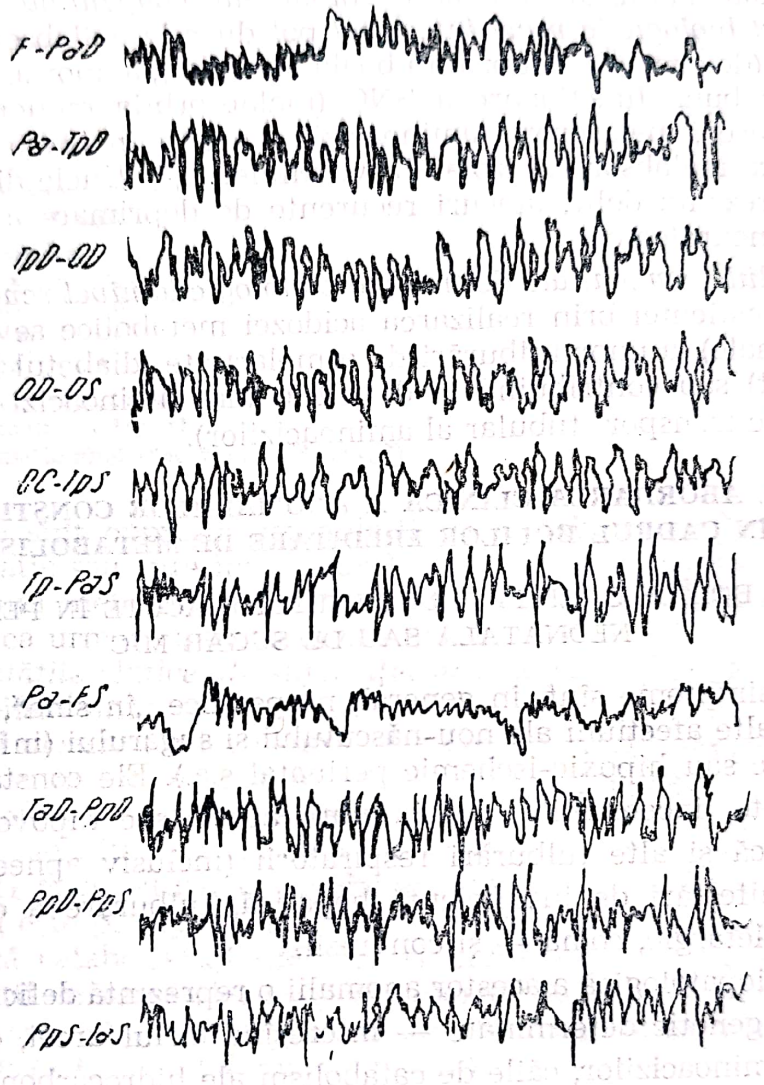


Fig. 25 — Oligofrenie fenilpiruvică. Epilepsie grand mal. Înregistrare EEG. Copil de 5 ani. Anomalii de tip iritativ generalizate.

cazurile în care tezaurizarea este pluriviscerală, se găseşte constant organomegalie (hepato- şi splenomegalie, adenomegalie, nefromegalie etc.) şi/sau anomalii scheletice severe.

C. *În anomaliile de sinteză ale proteinelor şi ale hormonilor steroidieni.* Anomaliile de sinteză ale hormonilor corticosuprarenalieni (vezi cap. 1.6.5) sau de biosinteză a tiroxinei (vezi cap. 1.6.3), pot determina efecte neurologice prin deficitul acestor macromolecule esenţiale pentru buna funcţionare a SNC. Coma este un eveniment ocazional — adesea sub acţiunea unui factor precipitant : *stress* fizic, infecţii, hipotermie etc. — şi traduce o suferinţă severă a organului endocrin care este sediul anomaliei de biosinteză.

Scanned with OKEN Scanner

Și anomaliile de sinteză a unor proteine tisulare — receptori hormonali (de exemplu pseudohipoparatiroidismul, vezi cap. 1.9.2.3), lipsa de răspuns a organului țintă poate produce disfuncție neurologică și — în unele cazuri — alterarea conștienței.

D. *În anomaliile de transport. Anomaliile congenitale ale sistemelor de transport biologic la nivel intestinal* pot duce la malabsorbția unor oligominerale (de exemplu : cuprul în boala Menkes*), a unor aminoacizi esențiali pentru buna funcționare a SNC (malabsorbția metioninei — „oasthouse disease", malasorbția aminoacizilor neutri în boala Hartnup) sau vitamine (ex. malabsorbția izolată a vitaminei B_{12}). Unele din aceste afecțiuni pot prezenta delir, atacuri recurente de deprimare a conștienței și alte semne neurologice.

Anomaliile congenitale de transport biologic la nivel renal pot produce alterarea conștienței prin realizarea acidozei metabolice severe (acidozele tubulare renale), a unor tulburări de osmolaritate (diabetul insipid pitresinorezistent) sau contribuind la deficitul unor aminoacizi (perturbarea sistemelor de transport tubular al aminoacizilor).

1.10.2. ABORDAREA CLINICĂ A ANOMALIILOR CONȘTIENȚEI ÎN CADRUL BOLILOR EREDITARE DE METABOLISM

1.10.2.1. BOLILE CARE PRODUC SIMPTOME ACUTE ÎN PERIOADA NEONATALĂ SAU DE SUGAR MIC

Aceste simptome sînt, în general, nespecifice „în sine", putînd fi întîlnite și în alte afecțiuni ale nou-născutului și sugarului (infecții, traumatism mecanic sau hipoxic-ischemic perinatal ș.a.). Ele constau în : vărsături recurente, incoercibile, deshidratare acută, șoc hipovolemic, hiperpnee acidotică și alte tulburări respiratorii (inclusiv apneea neonatală), icter și manifestări de insuficiență hepatică, tulburare a conștienței — somnolență, letargie, comă — și convulsii.

Baza fiziopatologică a acestor anomalii o reprezintă deficite enzimatice specifice — genetic determinate — interesînd ciclul ureei, căile de catabolism ale aminoacizilor, căile de catabolism ale hidrocarbonatelor și căile de catabolism ale acizilor grași.

Etiologia acestor tulburări metabolice este înfățișată în tabelul 41.

Tabelul 41

Boli ereditare de metabolism care produc simptome acute — inclusiv somnolență, stupor sau comă — în perioada neonatală sau de sugar mic
(modificat după D. M. Danks, 50)

I. *Anomalii ale ciclului ureei*
Deficiență de carbamil fosfat sintetază
Citrulinemia ereditară
Deficiența de ornitil-carbamil transferază (OCT)
Alte hiperamoniemii ereditare

* „Kinky hair disease"

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 41 (continuare)

II. *Anomalii congenitale ale metabolismului hidrocarbonatelor* (în special acelea care produc hipoglicemie și/sau acidoză lactică)
Galactozemia congenitală
Intoleranța ereditară la fructoză
Deficitul de fructozo-1,6-difosfatază
Acidoza lactică congenitală
Glicogenozele (tip 0, tip I, pseudotip I)

III. *Anomalii ale catabolismului aminoacizilor*
Leucinoza ereditară („maple syrup disease")
Hiperglicinemia noncetotică
Tirozinemia ereditară
Aciduria propionică
Aciduria metil-malonică
Acidemia izovalerică
Deficitul de β-cetotiolază
Aciduria glutarică tip 2
Hiperlizinemia ereditară
Hiperprolinemia tip B

IV. *Anomaliile transportului unor aminoacizi*
Dibazic-aminoaciduria tip II
Malabsorbția metioninei ("oasthouse disease")

Anomaliile sînt expresia acumulării de metaboliți toxici în spatele blocului enzimatic sau suferinței neurologice și a altor organe, ca urmare a deficitului unui metabolit „cheie", ce nu mai poate fi produs în cantitate suficientă ca urmare a blocului enzimatic.

Particularitățile clinice ale suferinței neurologice în aceste boli ereditare de metabolism sînt :

— debutul manifestărilor neurologice după 1—2 zile de viață extrauterină, la un nou-născut normal în momentul nașterii (este caracteristică existența unui efect de „protecție intrauterină a fătului" datorat existenței placentei, care permite corectarea prin schimburile transplacentare sau datorat absenței substraturilor metabolice care declanșează tulburările) ;

— debutul este precipitat de infecții (în special virale), de alți factori care favorizează catabolismul lipidelor și proteinelor endogene (traumatisme, intervenții chirurgicale) ca și de aportul dietetic de proteine și lipide, deoarece cele mai multe din aceste afecțiuni metabolice ereditare sînt datorate perturbării catabolismului lipidelor și proteinelor ;

— răspuns surprinzător de bun la terapia de rehidratare parenterală (absența substratelor metabolice lipidice și proteice, aport caloric sub formă de glucoză !) și reapariția lor progresivă la reluarea alimentației orale ;

— o serie de date anamnestice privind istoricul afecțiunii, în special circumstanțele care au condus la instalarea simptomatologiei neurologice acute pot contribui la diagnostic :

a) dezvoltarea rapidă a comei fără simptome acidotice poate fi întîlnită în hipoglicemiile neonatale sau în hiperamoniemiile ereditare ;

b) hiperpneea acidotică urmată de comă este caracteristică pentru aciduria organică ;

c) legătura între debutul simptomatologiei și alimentația orală este îndeosebi sugestivă pentru galactozemia congenitală și intoleranța ereditară la fructoză ;

Scanned with OKEN Scanner

— datele examenului fizic pot fi, de asemenea indicative :

a) hipotonia extremă, prezentă de la naștere, este caracteristică hiperglicinemiei noncetotice ;

b) paloarea accentuată este întîlnită în hipoglicemiile neonatale și în acidoza lactică ;

c) hepatomegalia progresivă este un indiciu în favoarea galactozemiei congenitale sau intoleranței ereditare la fructoză ;

d) cataracta precoce (chiar la cîteva zile de viață extrauterină !) este întîlnită în galactozemia congenitală.

Explorarea de laborator a acestor cazuri este înfățișată în tabelul 42 ; menționăm că sînt necesare în plus teste pentru studiul homeostaziei hidroelectrolitice, pentru explorarea complexă a metabolismului hidrocarbonatelor (vezi cap. 1.3.7.1) și explorări bacteriologice extensive.

Tabelul 42

Explorarea de laborator a cazurilor cu suspiciune de boală metabolică cu manifestări acute

(după D. M. Danks, 50)

Compusul identificat	Testul
1	2
TESTE SCREENING (se practică în urină)	
Substanțe reducătoare	Clinitest
Glucoză	Clinistix, Dextrostix
Corpi cetonici	Ketostix
Derivații fenilalaninei	Phenistix
Cetoacizi	Testul cu dinitrofenilhidrazină (DNPH) Cromatografie unidimensională pe hîrtie sau în strat subțire
Aminoacizii	Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE*) pe hîrtie, pH 1,9, colorație cu ninhidrină
Compuși cu sulf	Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE) pe hîrtie, pH 1,9, colorație iod platinat
Acid metilmalonic	Electroforeză sub tensiune înaltă (HVE) pe hîrtie, pH 1,9, colorație „fast blue“
TESTE ADIȚIONALE (de confirmare)	
Profilul acizilor tricarboxilici în urină prin cromatografie gazoasă	Indicat în : bolile cu manifestări acute severe, acidoză, simptome neurologice neobișnuite, boală familială sau consanguinitate, miros anormal al corpului sau urinei
Profilul acizilor grași cu lanț scurt de atomi de carbon prin cromatografie sanguină sau urinară	Indicat în : boli acute severe, acidoză metabolică severă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 42 (continuare)

1	2
Profilul aminoacizilor serici	Indicat în bolile cu manifestări acute, eliminări anormale de aminoacizi în urină, hiperamoniemie
Amoniemia	Indicată în : boli cu manifestări acute, stări comatoase, în special cînd sînt intermitente și legate de un aport proteic crescut al dietei sau catabolism proteic accentuat (infecții virale, traumatisme, intervenții chirurgicale)
Lactacidemia. piruvicemia	Dacă există acidurie lactică sau în prezența unei ataxii cerebeloase recurente sau a unei stări de acidoză recurentă
Profilul aminoacizilor în LCR	Indicat în caz de hipotonie extremă și stare de comă asociată sau nu cu hiperglicinurie

• HVE = „high voltage electrophoresis", electroforeză sub tensiune înaltă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu hipoxia neonatală (produce, de asemenea, comă, convulsii, acidoză lactică neonatală) și unele hiperamoniemii tranzitorii (la prematuri, după exsanguinotransfuzia la nounăscut).

1.10.2.2. BOLILE CARE PRODUC MANIFESTĂRI ACUTE, INCLUSIV NEUROLOGICE, ÎN AFARA PERIOADEI NEONATALE

Apartenența simptomelor neurologice (somnolență, letargie, ataxie, mai rar comă și convulsii) la tabloul unei erori congenitale de metabolism este sugerată de unele *caracteristici clinice :*

— legătura simptomatologiei cu infecțiile intercurente (acidozele lactice, formele ușoare ale anomaliilor ciclului ureei), cu perioadele de limitare a aportului oral (hipoglicemiile din defectele de sinteză ale glicogenului, de eliberare a glucozei de la nivelul moleculei de glicogen sau în deficitele de gluconeogeneză) sau cu perioadele de aport alimentar crescut (în special de proteine : anomaliile ciclului ureei, hipoglicemia cetotică) ;

— indicativ este și modul de reajustare spontană a dietei, pe care copilul mai mare îl practică pentru prevenirea recurențelor („refuzul" specific al unor alimente : zahăr sau fructe în intoleranța ereditară la fructoză, aportul bogat de proteine în anomaliile ciclului ureei etc.).

Etiologic, manifestări acute — inclusiv neurologice — în afara perioadei neonatale produc următoarele anomalii ereditare de metabolism :

— variantele minore ale ciclului ureei ;

— variantele minore ale anomaliilor ciclului acizilor tricarboxilici ;

— anomaliile congenitale ale metabolismului hidrocarbonatelor (intoleranța ereditară la fructoză, glicogenozele tip 0, I, pseudotip I, hipoglicemia cetotică) ;

Scanned with OKEN Scanner

— porfiriile ereditare (porfiria acută intermitentă, coproporfiria ereditară, porfiria variegata).

Explorarea de laborator este identică cu a cazurilor care survin în perioada neonatală (vezi tabelul 42).

1.11. COMELE PRIN ACȚIUNEA AGENȚILOR FIZICI

1.11.1. COMA PRIN EXPUNERE LA FRIG

Hipotermia însoțind o stare comatoasă pune clinicianului două categorii de probleme :

Hipotermia simptomatică pentru cauza care a produs starea comatoasă : boli ale hipotalamusului (infecții localizate, neoplazii, boli granulomatoase), hipopituitarism, mixedem, cauze metabolice (în special hipoglicemia), cauze toxic-medicamentoase (în special intoxicația cu barbiturice, coma alcoolică sau intoxicația cu neuroleptice fenotiazinice).

Coma se datorește expunerii la frig.

1.11.1.1. MECANISMUL DE PRODUCERE A TULBURĂRII DE CONȘTIENȚĂ

O dată depășite posibilitățile fiziologice de acomodare (legate de creșterea termoproducției la nivel muscular și hepatic), pe măsura scăderii temperaturii corporale în expunerea la frig, scade FSC și consumul de O_2 al creierului, de asemenea scade necesarul metabolic cerebral (hipotermia deprimă cinetica reacțiilor enzimatice ale metabolismului cerebral). Concomitent, se produce o deprimare difuză a funcțiilor cortico-subcorticale care explică instalarea tulburării de conștiență.

1.11.1.2. TABLOU CLINIC

Tegumentele sînt palide : țesutul adipos subcutanat capătă o consistență ciroasă (aparență de mixedem). Frisonul este, în general, absent, dar pot exista fasciculații musculare izolate. Tonusul muscular este crescut (uneori cu aspectul „rigor mortis"). Se notează bradipnee, respirații superficiale (există retenție de CO_2). Pulsul este bradicardic sau nu se poate palpa, există hipotensiune arterială.

Coma se însoțește de păstrarea ROT, care sînt, uneori, hiperactive sau prezintă o întîrziere a fazei de relaxare similară cu aceea din mixedem (vezi 1.6.3.3). Pupilele pot fi miotice sau midriatice, iar răspunsul pupilar la stimularea luminoasă este lent sau poate fi absent.

Mortalitatea comei prin expunere la frig este mare (40—60%). Cei ce-și reiau cunoștința au rareori sechele neurologice.

1.11.1.3. DATE DE LABORATOR

Se notează hemoconcentrație, acidoză metabolică*, azotemie ușoară, hipoglicemie. ECG este frecvent perturbată : bradicardie, fibrilație atrială cu ritm lent, prezența unei unde J caracteristice (la joncțiunea complexu-

* La temperaturi scăzute există hipoxemia țesuturilor periferice, care se datorește deplasării la stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, cu aport scăzut de oxigen la țesuturi (102).

Scanned with OKEN Scanner

lui QRS cu segmentul ST), pot fi prezente și alte aritmii ; fibrilația ventriculară este, obișnuit, un eveniment terminal. Aspectul EEG este de traseu lent, difuz, traducînd suferința cerebrală globală (fig. 26).

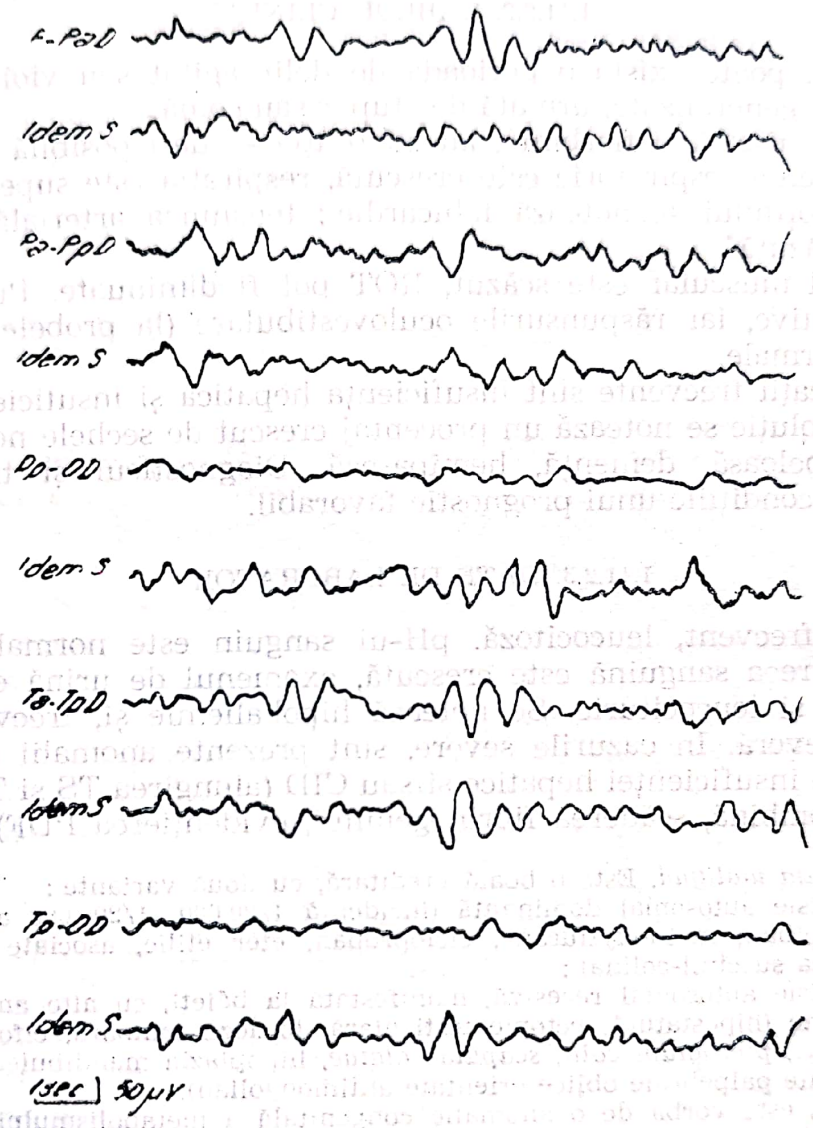


Fig. 26 — Hipotermie prin expunere la frig. Copil în vîrstă de 8 ani. Trasee EEG lente, difuze, traducînd suferința cerebrală globală.

1.11.2. COMA DIN ȘOCUL CALORIC

Șocul caloric poate conduce la stupor sau comă.

1.11.2.1. MECANISMUL TULBURĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Coma este expresia suferinței generalizate a creierului. La temperaturi corporale (centrale) de 42°—43°C, metabolismul cerebral diminuă, atît cel oxidativ cît și cel anaerob (între 38°—42°C există o creștere paralelă a metabolismului cu temperatura, datorită efectului temperaturii crescute asupra cineticii reacțiilor enzimatice cerebrale). Scăderea me-

tabolismului cerebral se datorește, probabil, caracterului limitant al nucleotizilor necesari pentru transportul cerebral al glucozei și nu hipoxiei sau altor factori.

1.11.2.2. TABLOU CLINIC

Inițial, poate exista o perioadă de delir agitat sau violent, uneori cu convulsii generalizate, urmată de stupor sau comă.

Pielea e uscată și fierbinte, iar sudorația — deși posibilă — este redusă. Frecvența respiratorie este crescută, respirația este superficială. La examenul cordului se notează tahicardie; tensiunea arterială este normală sau scăzută*.

Tonusul muscular este scăzut, ROT pot fi diminuate. Pupilele sînt mici și reactive, iar răspunsurile oculovestibulare (la probele de stimulare) sînt normale.

Complicații frecvente sînt insuficiența hepatică și insuficiența renală acută. În evoluție se notează un procentaj crescut de sechele neurologice: ataxie cerebeloasă, demență, hemipareză. Diagnosticul și tratamentul prompt sînt condițiile unui prognostic favorabil.

1.11.2.3. DATE DE LABORATOR

Există, frecvent, leucocitoză. pH-ul sanguin este normal sau ușor acidotic**. Ureea sanguină este crescută, examenul de urină evidențiază albuminurie și leucociturie. Se notează hipokaliemie și, frecvent, hipofosfatemie severă. În cazurile severe, sînt prezente anomalii ale coagulării datorate insuficienței hepatice și/sau CID (alungirea TS și TC, timpului de protrombină, scăderea fibrinogenului, evidențierea PDF).

Hipertermia malignă. Este o boală ereditară, cu două variante:

- transmisie autosomal dominantă (incidență 1/20 000 1/200 000 anestezii generale cu halothan, methoxyflurane, ciclopropan, eter etilic, asociate sau nu cu miorelaxante ca succinil-colina);
- transmisie autosomal recesivă, manifestată la băieți, cu alte anomalii congenitale asociate (hipostatură, ectopie testiculară, lordoză lombară, cifoză toracică, *pectus carinatus, pterygium colli, scapulae alatae,* hipoplazia mandibulei, urechi jos implantate, fante palpebrale oblice orientate antimongolian).

Patogenic, este vorba de o anomalie congenitală a metabolismului muscular: anestezicul declanșant eliberează Ca^{++} din membrana reticulului sarcoplasmic muscular, care stochează deficitar acest ion. Rezultatul este o eliberare bruscă a Ca^{++} în mioplasmă. Ca^{++} activează ATP-aza, care convertește ATP la ADP, P și energie calorică. Există, de asemenea, o inhibiție a troponinei, decuplarea fosforilării oxidative, activarea fosfokinazei și creșterea glicolizei. Apar și contracții musculare, care — împreună cu modificările metabolice descrise — conduc la creșterea producerii de căldură.

Clinic, se manifestă prin hipertermie, rigiditate musculară, hipotensiune, cianoză, marmorarea tegumentelor, tahicardie, aritmii cardiace. Complicații tardive sînt tumefacțiile musculare masive, edemul pulmonar acut, CID, insuficiența renală acută.

Datele de laborator evidențiază acidoză metabolică și respiratorie, hiperkaliemie și hipermagneziemie, creșterea lactatului și piruvatului sanguin.

Referitor la *evoluție,* boala constituie o veritabilă urgență metabolică, fiind grevată de un mare procentaj de mortalitate.

---

* Prezența șocului este un element de prognostic prost.

** În fazele precoce, poate exista și alcaloză respiratorie, datorită hiperpneei.

1.11.3. COMELE PRIN ELECTROCUȚIE

1.11.3.1. MECANISMELE PRODUCERII STĂRII COMATOASE

Efectele curentului electric asupra organismului uman sînt încă puțin cunoscute. În cazul deceselor apărute după șocuri electrice de mic voltaj, cauza este fibrilația ventriculară indusă de curentul electric la nivel cardiac. În accidentele cu curent electric de mare tensiune (> 1 000 V) se înregistrează asistolie cardiacă și stop respirator, probabil ca urmare a lezării centrilor bulbari. Curentul electric de mare intensitate poate produce și leziuni termale (arsuri). Anatomopatologic, la cazurile decedate după o perioadă de supraviețuire, se notează necroză focală osoasă, a vaselor sanguine, mușchilor, nervilor periferici, măduvei spinale sau creierului ; de asemenea, necroză tubulară acută.

1.11.3.2. TABLOU CLINIC

Imediat după șocul electric, bolnavul este, obișnuit, comatos, apneic și în colaps circulator, ca urmare a fibrilației ventriculare sau stopului cardiac. Dacă supraviețuiește stadiului inițial, este dezorientat, agitat, frecvent poate prezenta convulsii. Șocul hipovolemic apare rapid după leziunile produse de curentul electric cu tensiune înaltă, datorită pierderii rapide de lichide și sechestrării lor în zonele cu leziuni tisulare, sau la nivelul arsurilor. Hipotensiunea arterială, lezarea directă a rinichiului prin acțiunea curentului electric și depunerea tubulară de mioglobină și hemoglobină eliberate în necrozele musculare masive și prin hemoliză, conduc frecvent la apariția insuficienței renale acute.

Pe lîngă leziunile distructive extensive apărute în arsurile electrice, apar tardiv leziuni tisulare adiționale datorate edemului lezional și ischemiei secundare acesteia și care sînt, adesea, asociate cu acidoză metabolică severă. Alte complicații serioase sînt : ulcerele gastrointestinale acute (de *stress*) și infecțiile aerobe și/sau anaerobe la nivelul maselor musculare necrotice, inadecvat debridate chirurgical.

Efectele tardive sînt : anomaliile neurologice (frecvente, manifestate ca neuropatii periferice, secțiune medulară, distrofii reflexe, cefalee severă și convulsii), cataracta, tulburările vizuale, sechelele arsurilor electrice. Letalitatea este considerabilă.

1.11.3.3. DATE PARACLINICE

Hematocritul este crescut iar volumul plasmatic scăzut îndată după accident (se datoresc sechestrării de lichide la nivelul leziunilor tisulare). Se notează frecvent mioglobinurie și acidoză metabolică. Puncția lombară decelează presiune crescută a LCR (explicată prin edemul cerebral acut*) sau LCR hemoragic (ca urmare a hemoragiilor intracraniene). ECG demonstrează tahicardie și anomalii minore ale segmentului ST, care pot persista săptămîni după accident. Poate apare o hipokaliemie acută inexplicabilă, cauză de aritmii cardiace și stop respirator, survenind în săptămînile a 2-a — a 4-a de la accident.

---

* Și ECA poate fi socotit o cauză majoră a comelor prin electrocuție.

Scanned with OKEN Scanner

1.12. COMELE DIN NEOPLASMELE CU LOCALIZARE PRIMITIVĂ EXTRACEREBRALĂ

În neoplaziile sistemice există uneori o encefalopatie difuză, conducînd către delir, stupor sau comă.

Mecanismele de producere a comei în neoplasmele cu localizare primitiv extracerebrală sînt multiple :

a) Infecţioase : septicemii, encefalită herpetică, abcese fungice ş.a.

b) Hemoragii cerebrale (CID este implicată cel mai frecvent).

c) Efecte secundare medicamentoase (medicamente sedative şi narcotice).

d) Tulburări metabolice sistemice cu afectare cerebrală determinate de neoplazie : hipercalcemie, hipoglicemie, hiponatremie (SIADH).

e) Insuficienţe organice prin afectarea severă a organului sediu al neoplaziei : encefalopatie hepatică, uremică ş.a.

f) Leucoencefalopatia progresivă multifocală (considerată anterior ca o reacţie medicamentoasă determinată de antineoplazice ; în prezent este demonstrat că este vorba de o infecţie virală care evoluează pe terenul de imunodepresie al bolii neoplazice şi care complică îndeosebi limfoamele maligne).

g) Metastazele cerebrale sau carcinomatoza meningeală.

În faţa unui copil cu o neoplazie cu localizare primitiv extracerebrală şi care prezintă tulburări ale stării de conştienţă, trebuie reţinute următoarele aspecte esenţiale :

1. Nu toate comele survenite la bolnavul oncologic sînt datorate metastazelor cerebrale !

2. Uneori, starea comatoasă este reversibilă prin tratamentul perturbării metabolice asociate, cauză de encefalopatie acută !

3. Deseori, în patogenia comelor survenite la un bolnav cu o neoplazie cu localizare primitivă etxracerebrală sînt intricate cauze multiple !

1.13. COMELE DIN BOLILE CEREBRALE DEGENERATIVE CU INTERESARE PREDOMINANTĂ A SUBSTANŢEI ALBE (LEUCODISTROFII ŞI BOLI DEMIELINIZANTE)

Bolile cerebrale degenerative cu interesare predominantă a substanţei albe sînt un grup heterogen de afecţiuni cu următoarele caracteristici generale :

- caracter familial (leucodistrofiile*) sau apariţie sporadică (bolile demielinizante**) ;
- sînt produse ca urmare a formării deficitare sau distrugerii mielinei din tracturile nervoase centrale (nervii periferici nu sînt interesaţi) ;
- debutul cel mai adesea la vîrsta de sugar (leucodistrofiile) sau de copil mare (afecţiunile demielinizante) ;

* Sînt boli genetice, erori congenitale de metabolism, interesînd metabolismul lipidelor mielinice.

** Etiologia este necunoscută, prezumtiv virală, cu posibil mecanism autoimun (reacţie inflamatoare limfocitară perivasculară).

Scanned with OKEN Scanner

• evoluție progresivă (în pusee ondulante pentru bolile demielinizante) spre demențiere.

Bolile cerebrale degenerative cu interesare predominantă a substanței albe produc, în general, stare comatoasă numai după o perioadă de evoluție, care a condus la demență profundă, ceea ce ușurează diagnosticul. Bolile care vor fi discutate mai jos însă, pot produce uneori tulburări de conștiență suficient de precoce pentru a pune probleme de diagnostic diferențial cu alte suferințe neurologice multifocale, cauză de stare comatoasă.

1.13.1. ADRENOLEUCODISTROFIA

Este o boală genetică, cu transmitere ereditară recesivă legată de sex ; afectează copiii și adolescenții de sex masculin.

1.13.1.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile caracteristice sînt :

— afectarea suprarenalelor (unii bolnavi au melanodermie și atrofie adrenocorticală ; cei mai mulți n-au însă semne clinice de insuficiență corticosuprarenaliană) ;

— leziunile de demielinizare difuză la nivel cerebral, cu prezența de incluzii citoplasmatice în celulele Schwann, cu infiltrat inflamator mononuclear perivascular în unele zone și gliază marcată în altele ;

— prezența de incluzii considerate patognomonice în suprarenală, testicul și la nivel cerebral.

1.13.1.2. ETIOPATOGENIE

Menkes și Corbo (citați de 14), atribue afecțiunea unui defect enzimatic congenital la nivelul sistemului de metabolizare a carbonului unic (C_1), responsabil de metabolizarea acizilor grași cu catenă lungă de atomi de carbon. Moser și colab. (citați de 14) au raportat prezența de concentrații crescute de acizi grași cu catenă foarte lungă în culturile de fibroblești cutanați, stabilind astfel un test diagnostic biochimic.

1.13.1.3. TABLOU CLINIC

Simptomele neurologice pot debuta acut, dar cel mai frecvent debutul este insidios. Se notează modificări de comportament de tip psihotic, deteriorare psihică progresivă, tulburări ale mersului, prezența semnelor de afectare a tracturilor corticospinale, deseori cecitate corticală, uneori surditate și frecvent convulsii. Evoluția este subacută, către o stare confuzională progresivă.

La acest tablou se pot adăuga hiperpigmentarea pielii și/sau stigmatele biochimice ale insuficienței corticosuprarenaliene.

1.13.1.4. DATE PARACLINICE

Examenul LCR demonstrează, obișnuit, creșterea proteinorahiei și, uneori, gammaglobulinele sînt, de asemenea crescute.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul EEG prezintă, obișnuit, un traseu de fond lent, cu anomalii focale sub forma de unde lente și ascuțite.

Scintigrafia cerebrală demonstrează, de asemenea, în unele cazuri anomalii focale de distribuție a radiotrasorului.

TCA relevă deseori multiple zone hipodense în substanța albă cerebrală.

Diagnosticul este confirmat de biopsia de organ (cel mai frecvent de nerv periferic, nervul sural) demonstrînd prezența de incluzii caracteristice sau de *culturile de fibroblaști cutanați.*

1.13.2. BOALA SCHILDER (sinonime : encefalita periaxială difuză : scleroza difuză)

1.13.2.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Boala Schilder se caracterizează prin demielinizarea difuză a substanței albe centrale a emisferelor cerebrale, cu relativa prezervare a fibrelor subcorticale în „U", acumulare de produși de degradare ai mielinei în ariile de demielinizare și prezența de infiltrate limfocitare perivasculare.

1.13.2.2. ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia este necunoscută în prezent și, posibil, neuniformă (există diferențe notabile între cazurile studiate pînă în prezent).

1.13.2.3. TABLOU CLINIC

Boala Schilder este o boală neurologică a copilului mare, cu tablou proteiform. Precoce, se notează cecitate corticală, nevrită optică, hemiplegie spastică, parapareză, surditate corticală, afazie, convulsii (fig. 27 a și b). În stadiile finale există un tablou de demență avansată și comă. Uneori există semne de HIC cu edem papilar, secundare tumefacției cerebrale.

Evoluția poate fi acută, spre deces în interval de cîteva săptămîni de la debut, sau lent progresivă (de luni sau ani).

1.13.2.4. TABLOU PARACLINIC

Examenul LCR poate fi normal, sau demonstrează proteinorahie crescută și limfocitoză moderată.

Diagnosticul diferențial este dificil, făcîndu-se cu : tumorile cerebrale, encefalitele virale, PESS și leucodistrofiile.

1.13.3. LEUCOENCEFALOPATIA PROGRESIVĂ MULTIFOCALĂ

1.13.3.1. ETIOLOGIE

În prezent se admite ipoteza infecției SNC cu o tulpină de papovavirus (virusul J.C., 24). Obișnuit, apare la bolnavi imunosupresați (boala Hodgkin, limfom malign nonhodgkinian, sarcoidoză), dar a fost raportată și la indivizi cu funcție imunologică aparent normală.

Scanned with OKEN Scanner

1.13.3.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Boala se caracterizează prin leziuni asimetrice, progresive, ale substanței albe (demielinizare difuză, nucleii oligodendrogliilor conțin incluzii eozinofile — particule virale ? — și se evidențiază și prezența de astrocite bizare ; reacția inflamatoare este minimă).

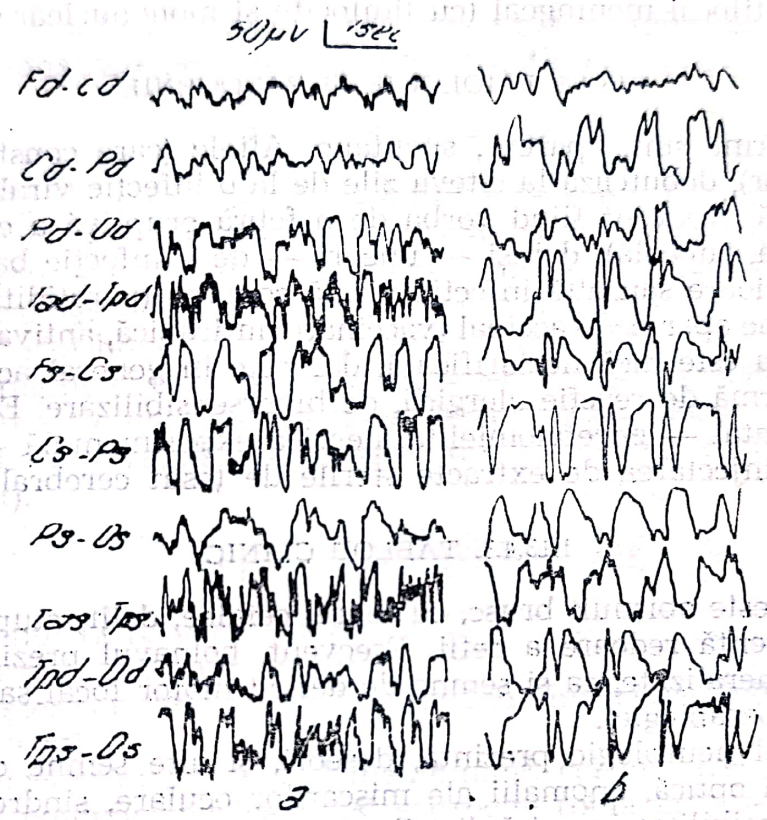


Fig. 27 — (a și b). Boala Schilder. Copil în vîrstă de 7 ani. Înregistrare EEG. Anomalii EEG polimorfe (unde lente, vîrfuri, vîrfuri-undă atopice), realizînd o ușoară asimetrie stîngă. Imaginile a și b sînt separate de un interval de 2 minute între înregistrări.

1.13.3.3. TABLOU CLINIC

Aspectul clinic este acela al unei boli demielinizante subacute, cu hemipareză, alterare progresivă a vederii, anomalii ale sensibilității, ataxie ; cefaleea și convulsiile sînt rare. Evoluția este progresivă spre degradare psihică și comă (în cîteva luni de la debut).

1.13.3.4. DATE PARACLINICE

Examenul LCR este normal. EEG arată trasee difuz sau multifocal anormale (anomalii lente). TCA poate evidenția leziuni radiotransparente multiple în substanța albă, uneori cu accentuarea contrastului.

Scanned with OKEN Scanner

1.13.4. ENCEFALOMIELITA DISEMINATĂ ACUTĂ

1.13.4.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Creierul și măduva spinării conțin multiple zone perivasculare de demielinizare (în diametru între 0,1—1 mm), în care axonii sînt lezați sau distruși. Obișnuit, există infiltrat inflamator perivascular în substanța albă cerebrală (limfomononuclear și cu plasmocite). Poate exista și infiltrat inflamator multifocal meningeal (cu limfocite și mononucleare).

1.13.4.2. ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Unele forme sînt, aparent, spontane. Altele (care constituie majoritatea cazurilor), debutează la cîteva zile de la o infecție virală prezumtivă sau cunoscută, frecvent fiind vorba de o febră eruptivă a copilăriei (rujeolă, varicelă, rubeolă), dar și — uneori — de o infecție banală a căilor aeriene superioare sau altă infecție virală comună (parotidită, herpes). În fine, alte forme apar postvaccinal (vaccinare antirabică, antivariolică).

Patogenia este încă neclarificată, dar este în general acceptat că reprezintă o formă de reacție alergică, de hipersensibilizare. Există un model experimental — encefalomielita alergică experimentală — produsă la animal prin injectarea de extracte sterile de țesut cerebral și adjuvant.

1.13.4.3. TABLOU CLINIC

Debutul este obișnuit brusc, cu febră, cefalee, delir, stupor sau comă. Poate fi prezentă redoare a cefii. Frecvent, bolnavul prezintă convulsii focale sau generalizate, ca și semne de deficit motor focal sau generalizat (hemiplegie, paraplegie).

Examenul neurologic prezintă, deseori, și alte semne de afectare a SNC : nevrită optică, anomalii ale mișcărilor oculare, sindrom cerebelos, deficite de sensibilitate cu altă distribuție decît cele motorii.

Evoluția este severă, cu mortalitate 30—50% și posibilitatea de a rămîne sechele neurologice și psihice severe la supraviețuitori.

1.13.4.4. DATE PARACLINICE

Modificările esențiale sînt acelea de la nivelul LCR. În 80% din cazuri există pleiocitoză limfocitară ($<$ 500 elemente/mm^3, obișnuit), proteinorahia poate fi ușor crescută, dar glicorahia este nomală ; la restul bolnavilor, LCR este normal.

EEG arată trasee de suferință cerebrală difuză, pe fondul cărora survin anomaliile iritative corespunzătoare crizelor convulsive.

1.13.5. LEUCOENCEFALOPATIA ACUTĂ HEMORAGICĂ (SINONIM : ENCEFALOMIELITA ACUTĂ NECROTIZANTĂ HEMORAGICĂ)

1.13.5.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Boala se caracterizează prin prezența inflamației și demielinizării la nivel cerebral (demielinizarea este însă severă, pînă la lichefacție) — modificări similare encefalomielitei diseminate. La acestea se adaugă leziuni

Scanned with OKEN Scanner

hemoragice diseminate în substanța albă cerebrală (în dimensiuni microscopice sau cu diametrul de cîțiva cm), acompaniate de necroză focală și edem. Infiltratele inflamatorii perivasculare conțin, frecvent, numeroase polimorfonucleare și există deseori și reacție fibrinoasă perivasculară.

1.13.5.2. ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia este necunoscută în cele mai multe cazuri. Uneori boala urmează unor infecții virale banale sau poate complica un șoc septic (produs de endotoxinele germenilor Gram negativi).

1.13.5.3. TABLOU CLINIC

Evoluția este fulminantă. Debutul este brusc („apoplectiform" !), cu febră, cefalee, vărsături. Evoluția este rapidă spre comă, cu semne meningiene discrete sau absente. Frecvent, coma este însoțită de convulsii și semne neurologice focale (în special hemipareze) ; cînd semnele de deficit neurologic* sînt bilaterale, sediul leziunii este bulbar.

Hemoragiile și ECA pot produce semne clinice și radiologice superpozabile acelora ale unei leziuni tumorale supratentoriale !

Evoluția este rapid fatală (deces într-un interval de pînă la 48 de ore de la debut).

1.13.5.4. DATE PARACLINICE

Examenul LCR demonstrează :

— obișnuit, presiune crescută ;

— creșterea în unele cazuri a proteinorahiei (100—300 mg/dl sau peste această valoare) ;

— pleiocitoză : 10—500 elemente/mm^3, cel mai frecvent mononucleare, dar și polimorfonucleare ! și eritrocite (pînă la 1 000/mm^3).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu :

— encefalitele virale ;

— encefalopatiile acute toxice ;

— tumorile cerebrale supratentoriale ;

— manifestările neurologice din endocardita bacteriană subacută (produce uneori o encefalită multifocală manifestată prin febră, comă și pleiocitoză în LCR. Diagnosticul este sprijinit de suflurile cardiace cu caracter variabil, evidențierea altor embolii septice organice și identificarea microorganismului cauzal în hemoculturi).

1.14. ANOMALIILE CONȘTIENȚEI ÎN CADRUL EPILEPSIEI (SINONIM „COME EPILEPTICE")

În cadrul epilepsiei, anomaliile conștienței pun clinicianului trei categorii de probleme :

a) *Stările de rău epileptic* (sinonim relativ incorect „convulsii-comă") ca problemă prioritară și — mai ales — stările de rău epileptic tonico-clonic generalizat ; stările de rău generalizate neconvulsivante — starea de

* Sindromul de neuron motor central.

rău petit mal, starea de absență — realizează mai degrabă obnubilare, stare confuzională, stupor, iar stările de rău parțiale (focale) pierdere parțială a contactului cu mediul exterior, senzație de depersonalizare, stări halucinatorii însoțite de automatisme motorii.

b) *Coma postaccesuală*, în general de durată scurtă.

c) *Coma prelungită asociată cu convulsii*, realizată cînd anomalia neurologică este rezultatul unei boli cerebrale severe (epilepsie secundară bolilor cerebrale degenerative și anomaliilor metabolice cerebrale).

De asemenea, unele probleme de diagnostic diferențial le pun *„confuziile epileptice"* (Gastaut), care vor fi analizate succint.

1.14.1. FIZIOPATOLOGIA DESCĂRCĂRII NEURONALE EPILEPTICE ȘI INTERRELAȚIA CU MECANISMELE STĂRII DE CONȘTIENȚĂ

Conform concepției actuale, caracteristicile descărcării neuronale epileptice sînt :

— declanșarea lor spontană sau sub acțiunea unor excitații normale, sub pragul convulsivant fiziologic ;

— caracterul excesiv, sub raportul numărului de neuroni interesați și duratei descărcării acestora ;

— hipersincronia ;

— caracterul autoîntreținut.

Cauza descărcării neuronale epileptice este — spre deosebire de convulsiile ocazionale („accidentale", „neepileptice") care survin pe un creier normal supus unei excitații anormal de intense — *leziunea epileptogenă* (care poate fi de ordin histopatologic și, deci, ușor demonstrabilă sau de ordin infrastructural, „leziune biochimică").

Mecanismele celulare postulate pentru inițierea descărcării epileptice sînt :

— anomaliile biochimice ale membranei neuronale, în particular ale pompei de Na^+/K^+ — ATP dependente, care menține polaritatea normală a membranei neuronale ;

— deformarea mecanică a membranelor secundară leziunilor cicatriceale cerebrale (posttraumatice, postinfecțioase, postanoxice, postanomalii circulatorii cerebrale ș.a.) ;

— anomaliile sinaptice care conduc la fenomene de autoexcitație ale neuronilor ;

— deaferentarea neuronilor din focarul epileptic (dovedită în epilepsia focală experimentală).

Neuronii deaferentați sînt hipersensibili ; ei rămîn într-o stare de depolarizare parțială cronică, membrana citoplasmică are permeabilitate crescută pentru fluxurile ionice, ceea ce îi face deosebit de susceptibili la activare prin hipertermie, hipoxie, hipoglicemie, hiponatremie, stimulare senzorială repetitivă (ex. SLI) și în cursul unor faze ale somnului caracterizate în mod fiziologic prin hipersincronia descărcărilor neuronale (9).

Caracteristicile descărcărilor neuronale epileptice și interrelația cu mecanismele stării de conștiență este vizibilă cu ușurință în studiul accesele epileptice cu debit focal și generalizare secundară :

Evenimentul inițiator este descărcarea epileptică a neuronilor din focarul epileptogen ; pe plan clinic aceasta corespunde manifestărilor epi-

Scanned with OKEN Scanner

leptice precritice și „aurei epileptice" iar EEG „descărcării epileptice precritice" (Gastaut) : înregistrarea la nivelul focarului de descărcări de vîrfuri sau unde ascuțite, întrerupînd ritmul normal al EEG.

Extinderea descărcării inițiale se face prin recrutarea neuronilor învecinați ; extinderea se propagă pe căile normale de transmitere a influxurilor nervoase ; în momentul în care descărcarea neuronală interesează structurile subcorticale responsabile de starea de veghe, se produce pierderea conștienței (clinic corespunde fazei tonice inițiale asociate de pierderea conștienței, iar EEG se înregistrează descărcare de unde ample, de mare frecvență).

Urmează descărcarea neuronală autoîntreținută, cu efecte excitatoare și inhibitoare — care corespunde fazei tonico-clonice, însoțite de menținerea pierderii conștienței, iar EEG descărcarea de vîrfuri ample, de mare frecvență, este întreruptă ritmic, progresiv, tot mai spațiat, de unde ample, lente.

Intrarea în joc a mecanismelor fiziologice inhibitoare ale descărcării neuronale (cu sediu subcortical) și epuizarea metabolică a neuronilor corticali, conduc la extincția crizei.

Extincția crizei este urmată de comă postaccesuală (vezi mai jos) sau de o stare de obnubilare postcritică, de o stare confuzională postcritică, urmată de revenirea progresivă a conștienței ; uneori coma postaccesuală se continuă cu o stare de somn profund de cîteva ore.

În epilepsia *petit mal*, ca și în epilepsiile primar generalizate cu manifestări convulsive (criza *grand mal*), însoțită de pierdere a conștienței de la debut, se crede că descărcarea neuronală epileptică își are originea în structurile subcorticale (în talamus, „epilepsia centrecefalică").

În epilepsiile parțiale (epilepsia de lob temporal) descărcările neuronale iau naștere în porțiunea medială a lobului temporal, nucleii amigdalieni și hipocamp*.

1.14.1.1. COMA POSTACCESUALĂ (SINONIM ANTERIOR UTILIZAT : „PARALIZIA POSTCONVULSIVĂ A FUNCȚIILOR CEREBRALE")

Se datorește deprimării metabolice cerebrale postictale de diverse grade și cu durată variabilă, în general scurtă :

Convulsiile *grand mal* produc o creștere de 200—500% a necesarului metabolic cerebral, un grad substanțial de hipertensiune arterială și creșterea FSC (92).

Dacă se produce depleția substratelor metabolice sau un declin relativ al irigației cerebrale față de necesitățile metabolice crescute, creierul își menține metabolismul prin consumul substratelor endogene, dar în condițiile unor grave perturbări funcționale și cu riscul crescut al unor leziuni cerebrale secundare.

Deși este încă dezbătut care este evenimentul hotărîtor în apariția comei postaccesuale (intervenția mecanismelor inhibitoare cortico-subcorticale sau epuizarea metabolică și funcțională a neuronilor cerebrali), evi-

* Stimularea electrică a acestor structuri determină pierderea parțială a contactului cu mediul exterior, senzația de depersonalizare și comportamentul automat caracteristice crizelor clinice de epilepsie temporală (7).

Scanned with OKEN Scanner

denţe experimentale recente demonstrează că epuizarea neuronală pare a avea rolul hotărîtor : chiar şi în prezenţa unei oxigenări cerebrale normale, neuronii răspund anormal la excitaţii, o dată ce s-a produs sfîrşitul crizei convulsive (9).

1.14.1.2. STĂRILE DE RĂU EPILEPTIC (SRE)

Termenul este rezervat obişnuit pentru starea de rău *grand mal*, deşi toate tipurile de accese epileptice se pot însoţi de SRE, dar SRE tonico-clonic generalizat sînt cele mai periculoase în ceea ce priveşte potenţialul de lezare secundară a SNC.

SRE tonicoclonic generalizat se însoţeşte de perturbări metabolice cerebrale şi sistemice severe, care pot explica de ce starea de conştienţă normală nu revine între accese, în cazul acceselor subintrante (9).

Activitatea convulsivantă prelungită creşte necesitatea cerebrală de energie (ATP) cu un ordin de mărime de 2,5 ori sau mai mult ; ATP este substratul energetic necesar pentru funcţionarea pompei ionice Na^+/K^+ care menţine integritatea şi polarizarea normală a membranei neuronale.

Sinteza ATP necesită aport cerebral adecvat de O_2 şi glucoză şi — corelat — un sistem de aprovizionare adecvat (reprezentat de FSC). În SRE, FSC nu poate creşte proporţional cu necesităţile metabolice cerebrale extraordinar de crescute, ceea ce conduce la epuizarea rapidă a rezervelor de energie cerebrală şi deces celular ; leziunile secundare sînt mai frecvente în lobul temporal* şi cerebel.

În plus, în starea de rău epileptic tonico-clonic generalizat se produc frecvent : apnee, hipoxemie (contracţia musculară excesivă determină o creştere extraordinară a consumurilor de O_2), hipoglicemie, acidoză lactică (ca urmare a convulsiilor repetate şi susţinute) şi alte tulburări sistemice : hiperpirexie, hipotensiune arterială, care cresc riscul suferinţei şi leziunii cerebrale.

Anatomopatologic, la cazurile care au decedat în SRE, se evidenţiază modificări cerebrale de tip hipoxic-ischemic şi edem cerebral acut masiv.

Pe lîngă sechele neurologice permanente, convulsiile prelungite pot produce leziuni anoxice la nivelul altor organe : disritmii cardiace, inhalarea conţinutului stomacal evacuat prin vărsături (cu producerea pneumoniilor de aspiraţie) şi leziuni traumatice (inclusiv cerebrale).

1.14.2. STĂRILE DE RĂU EPILEPTIC

1.14.2.1. DEFINIŢIE

Conform definiţiei acceptate de O.M.S. (3,15), SRE se caracterizează prin accese epileptice care durează suficient de mult (crize prelungite**) sau se repetă la intervale scurte (crize subintrante) pentru a realiza o condiţie epileptică fixă şi durabilă.

Aproximativ 3% din bolnavii cu epilepsie au cel puţin o SRE în viaţă (mai frecvent în epilepsia organică). SRE tonico-clonic generalizat repre-

---

* Pot deveni focare epileptice secundare !

** Durata minimă necesară afirmării unei SRE este diferit apreciată, în general însă peste 30 minute.

Scanned with OKEN Scanner

zintă adevărate urgențe în neurologia pediatrică, prin mortalitatea ridicată (6—30% din cazuri) și frecvența sechelelor neuropsihice grave (procentaj dublu față de cel al deceselor).

1.14.2.2. ETIOLOGIE

Deși etiologia SRE este diferită, în raport cu tipul electroclinic, tabelul 43 reprezintă cele mai frecvente cauze întîlnite în practica pediatrică.

Tabelul 43

Etiologia SRE în practica pediatrică
(modificat după F. C. Morris, 9)

A. *La nou-născut*

Anomalii metabolice congenitale sau cîștigate (interesînd metabolismul aminoacizilor, al hidrocarbonatelor, catabolismul acizilor grași)
Leziuni hipoxic-ischemice perinatale
Malformații congenitale ale SNC
Infecții ale SNC (intrauterine sau cîștigate : meningoencefalita herpetică neonatală, meningitele neonatale)

B. *La copil*

Infecții ale SNC
Traumatisme craniocerebrale
Sechele ale leziunilor hipoxic-ischemice perinatale
Intoxicații acute
Sindroame neurocutanate
Epilepsie idiopatică (cel mai frecvent)*

C. *La adolescent*

Intoxicații acute
Traumatisme craniocerebrale
Tumori ale SNC
Anomalii metabolice (uremia)
Epilepsia idiopatică*
Cauze mai rare, de luat în discuție la copil și adolescent : encefalopatia hipertensivă și alte boli cerebrovasculare.

* În epilepsia idiopatică, trebuie avută în vedere totdeauna posibilitatea întreruperii bruște a terapiei antiepileptice !

1.14.2.3. CLASIFICARE

Clasificarea SRE este prezentată în tabelul 44.

Tabelul 44

Clasificarea SRE
(H. Gastaut : „Dictionnaire de l'épilepsie", O.M.S., 1973)

I. *Stările de rău generalizate*

A. Stările de rău generalizate convulsive :
1. Stările de rău tonic-clonice
2. Stările de rău tonic
3. Stările de rău clonic
4. Stările de rău mioclonic

B. Stările de rău generalizate neconvulsive („stările de absență", „starea de rău petit mal")

Tabelul 44 (continuare)

II. *Stările de rău unilaterale**

III. *Stările de rău parțiale (focale)*

Comportă în principiu tot atîtea varietăți cîte crize parțiale există, dar cele mai frecvent sînt:

1. Stările de rău somatomotor
2. Stările de rău psihomotorii ale epilepsiei temporale, care îmbracă obișnuit un tip neconvulsiv, confuzional, cu automatisme și pot conduce la *fugi epileptice*

* Totdeauna urmate de o hemiplegie reziduală tranzitorie (*sindrom hemiconvulsii — hemiplegie*, H.H.) și, uneori, de o hemiplegie definitivă ± epilepsie parțială secheiară (*sindrom hemiconvulsii — hemiplegie — epilepsie*, H.H.E.).

1.14.2.4. STAREA DE RĂU EPILEPTIC GENERALIZAT TONICO-CLONIC (STAREA DE RĂU GRAND MAL)

Reprezintă forma tipică de SRE, fiind cea mai frecventă la copil (80% din SRE la copil).

A. *Etiologia.* Etiologia este reprezentată, după studiul întocmit de Aicardi pe 239 de cazuri, în tabelul 45.

Tabelul 45

Starea de rău tonico-clonică generalizată (starea de rău GM)

Reprezintă forma tipică de SRE și este cea mai frecventă din forme atît la copil cît și la adult. Etiologie (Aicardi, 239 cazuri)

I. Forme simptomatice			
1. Boli cerebrale acute			26%
a) Infecții			
— meningita purulentă	13	12%	
— encefalita	11		
— meningita cu LCR clar	5		
b) Traumatism/anoxie			
— injurie acută anoxică	2	3%	
— hematom subdural	5		
c) Metabolic/toxic			
— dezechilibre hidroelectrolitice	17	11%	
— toxice exogene	9		
— hipocalcemie	1		
2. Boli cerebrale cronice			21%
a) Cauză obscură nonprogresivă	20		
b) Injurie anoxică/obstetricală	11		
c) Encefalopatie progresivă	10		
d) Malformații cerebrale	4		
e) Paralizii cerebrale	3		
f) Sindrom Sturge-Weber	2		
II. Forme idiopatice (cu sau fără febră)	126		53%

N.B. Într-un număr de cazuri, cauza de SRE (GM) este reprezentată de întreruperea bruscă a tratamentului anticonvulsivant la un epileptic.

B. *Tablou clinic.* Debutul este brutal, cu abolirea conștienței și cădere. Manifestările motorii cuprind o fază tonică (cu durată de ordinul secundelor), asociată sau nu cu țipăt inițial, contractură generalizată, apnee și cianoză, privire fixă, midriază, și o fază clonică caracterizată prin contracții musculare repetitive, sincrone, generalizate, separate de inter-

Scanned with OKEN Scanner

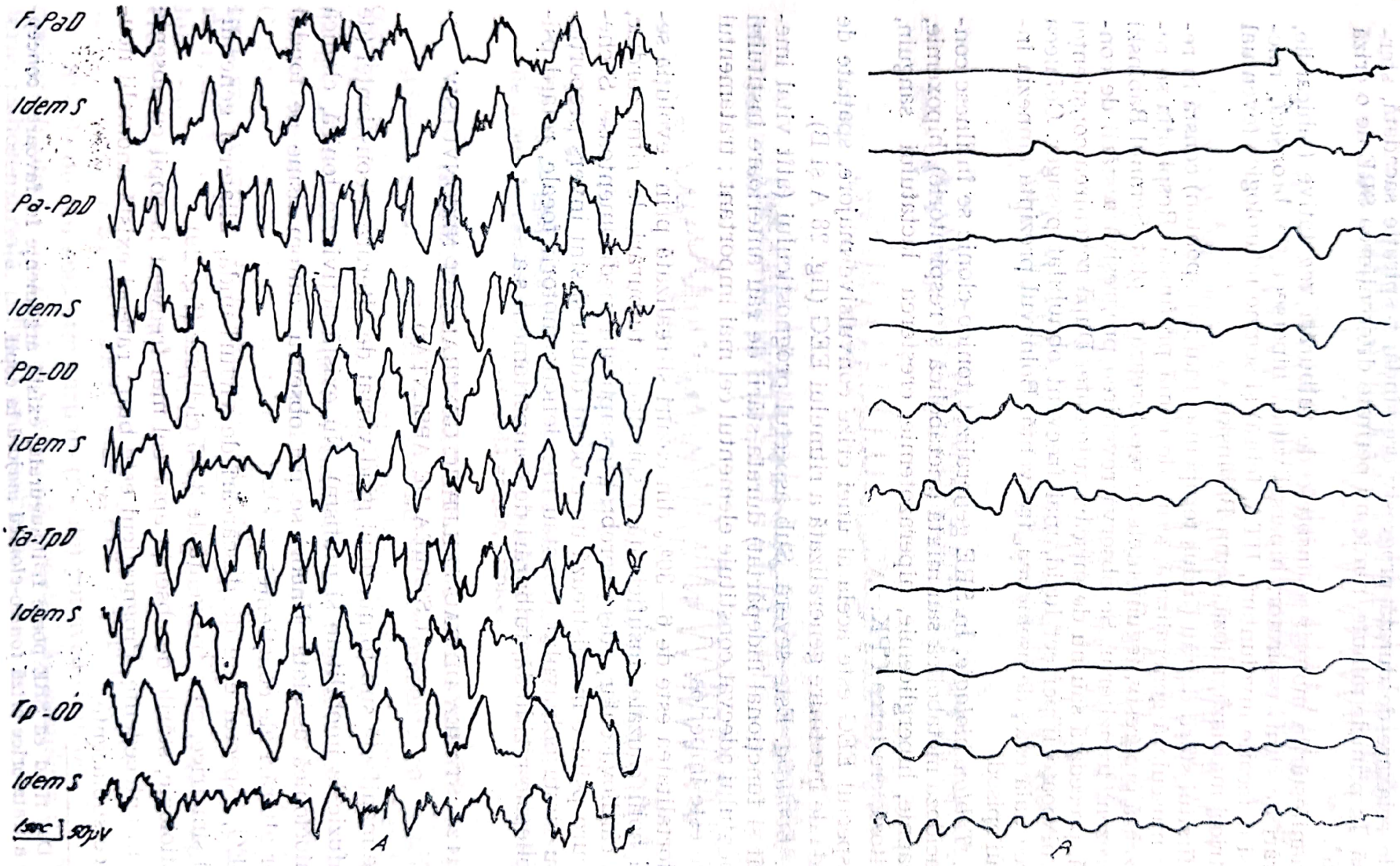


Fig. 28. A şi B — Criză tonico-clonică primar generalizată (epilepsie grand mal). Înregistrare EEG. Copil în vîrstă de 6 ani. A — Faza clonică : descărcări de vîrfuri-undă lente, ample, generalizate. B — Faza de extincție și posteritică — activitate hipovoltată, urmată de unde lente, mediovoltate, difuze.

Scanned with OKEN Scanner

vale de relaxare de durată progresiv crescîndă, respirație sacadată, stertoroasă. În primele minute, nimic nu permite diferențierea SRE de o criză simplă*.

Manifestările motorii se însoțesc de tulburări vegetative (tahicardie, tulburări de ritm respirator, hipersalivație, hipersecreție bronșică, micțiune și defecație involuntară, HTA, febră) și semne neurologice (eventual asimetrice, midriază, mioză, semn Babinski).

Sfîrșitul stării de rău (indus terapeutic, mai rar spontan) constă în rezoluție musculară generalizată, stare de comă profundă. Respirația se regularizează progresiv, tegumentele se recolorează treptat. Semnul Babinski este prezent tranzitoriu. Se observă revenirea progresivă a stării de conștiență, precedată sau nu de mișcări automate. După revenirea conștienței bolnavul poate fi perfect lucid, mai frecvent obnubilat pasager. Cefaleea postaccesuală este, de asemenea, frecventă. Bolnavul prezintă amnezia întregului episod.

C. *Tablou biologic.* În SRE generalizat tonico-clonic se întîlnesc constant acidoza metabolică sau mixtă (metabolică și respiratorie), hipoxemie, hipercapnie, hiperglicemie, hiperazotemie, creșterea lactatului sanguin, leucocitoză, creșterea CPK.

Aspectul EEG este acela al unei crize convulsive majore, spațiate de perioada de încetinire generalizată a ritmului EEG (fig. 28 A și B).

D. *Evoluția.* Este severă. Sub aspectul prognosticului (atît vital imediat, cît și funcțional îndepărtat) durata stării de rău anterioare instituirii tratamentului adecvat constituie elementul cel mai important ; tratamentul precoce este imperios.

Mortalitatea este de 6—30% din cazuri și realizată prin : evoluția severă a bolii cauzale, insuficiență respiratorie, tulburări de ritm cardiac, colaps cardiovascular, edem cerebral, complicații medicamentoase. Sechelele neuro-psihice înregistrează un procent dublu și sînt invers proporționale cu vîrsta bolnavului. Constau în : deficite motorii focale, retard psihic, epilepsie reziduală, tulburări de comportament ș.a.

1.14.2.5. STAREA DE RĂU EPILEPTIC GENERALIZAT NECONVULSIV („STAREA DE ABSENȚĂ")

Se manifestă sub forma unui grad variat de alterare a conștienței (de la confuzie la imobilitate și mutism). Nu există activitate tonică, clonică sau mioclonică asociată. Uneori se pot observa automatisme pe fondul acestor alterări ale conștienței.

EEG, aspectul este de descărcări de vîrfuri-undă, bilateral generalizate și simetrice, cu o frecvență de 3—5 cicli/sec (fig. 29).

Etiologic, stările de absență apar cel mai frecvent la copii cu absențe tipice în antecedente. Prognosticul este bun ; rareori există anomalii neurologice subiacente.

---

* Dat fiind că SRE poate fi inaugurală, există argumente în favoarea concepției de a trata orice criză *tonico-clonică majoră* la copil.

Scanned with OKEN Scanner

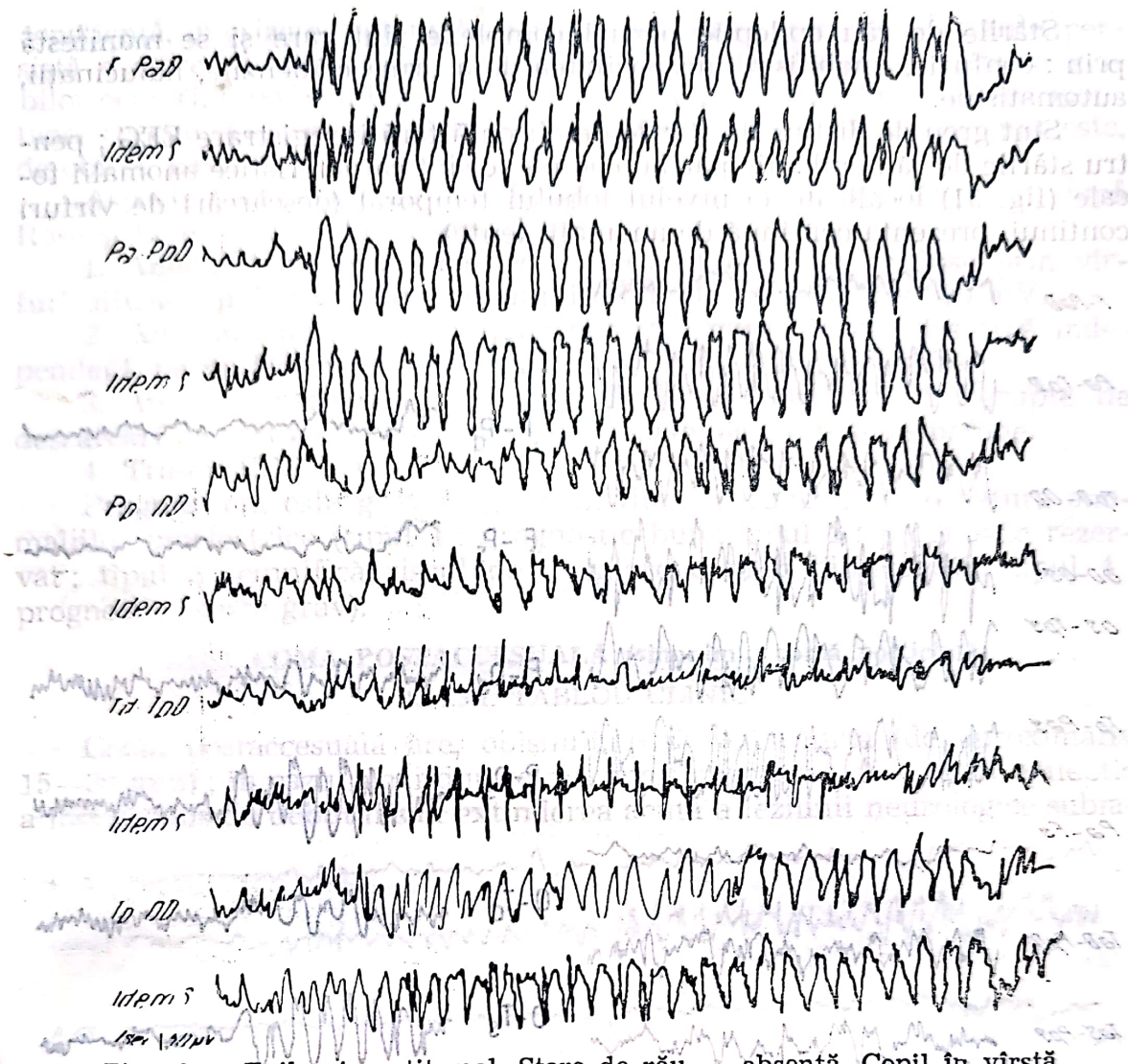


Fig. 29 — Epilepsie petit mal. Stare de rău — absență. Copil în vîrstă de 8 ani. Înregistrare EEG. Descărcări bilateral sincrone și simetrice de vîrfuri-undă ample, atipice.

1.14.2.6. STAREA DE RĂU EPILEPTIC UNILATERAL

Stările de rău epileptic unilaterale se pot prezenta ca manifestări convulsivante hemitonice, hemiclonice, hemimioclonice sau hemitonico-clonice. O entitate particulară copilului este *sindromul HHE* (hemiplegie-hemiconvulsii-epilepsie : sindrom Gastaut). Se manifestă prin convulsii tonico-clonice localizate la nivelul unui hemicorp, continui sau localizate. Conștiența este de obicei, pierdută. EEG se observă descărcări focale continui sau anomalii lente focalizate (fig. 30). Cauzele sindromului sînt variate, dar mai frecvent apar în leziunile vasculare ale SNC la copil. Evoluția este severă, mulți bolnavi rămînînd cu sechele (hemipareză, epilepsie cronică, întîrziere mentală).

1.14.2.7. STAREA DE RĂU EPILEPTIC PARȚIAL (FOCAL)

Stările de rău epileptic parțiale (focale) pot avea simptomatologie elementară (motorie, senzitivă și senzorială, vegetativă), complexă (psihomotorie, psihosenzorială, psihică) sau compusă.

Stările de rău epileptic parțial complexe sînt rare și se manifestă prin : confuzie, imobilism, incapacitatea de a urma comenzile, halucinații, automatisme.

Sînt greu de distins de stările de absență fără înregistrare EEG ; pentru stările de rău epileptic parțial complexe sînt caracteristice anomalii focale (fig. 31) localizate la nivelul lobului temporal (descărcări de vîrfuri continui, prezența continuă de anomalii lente).

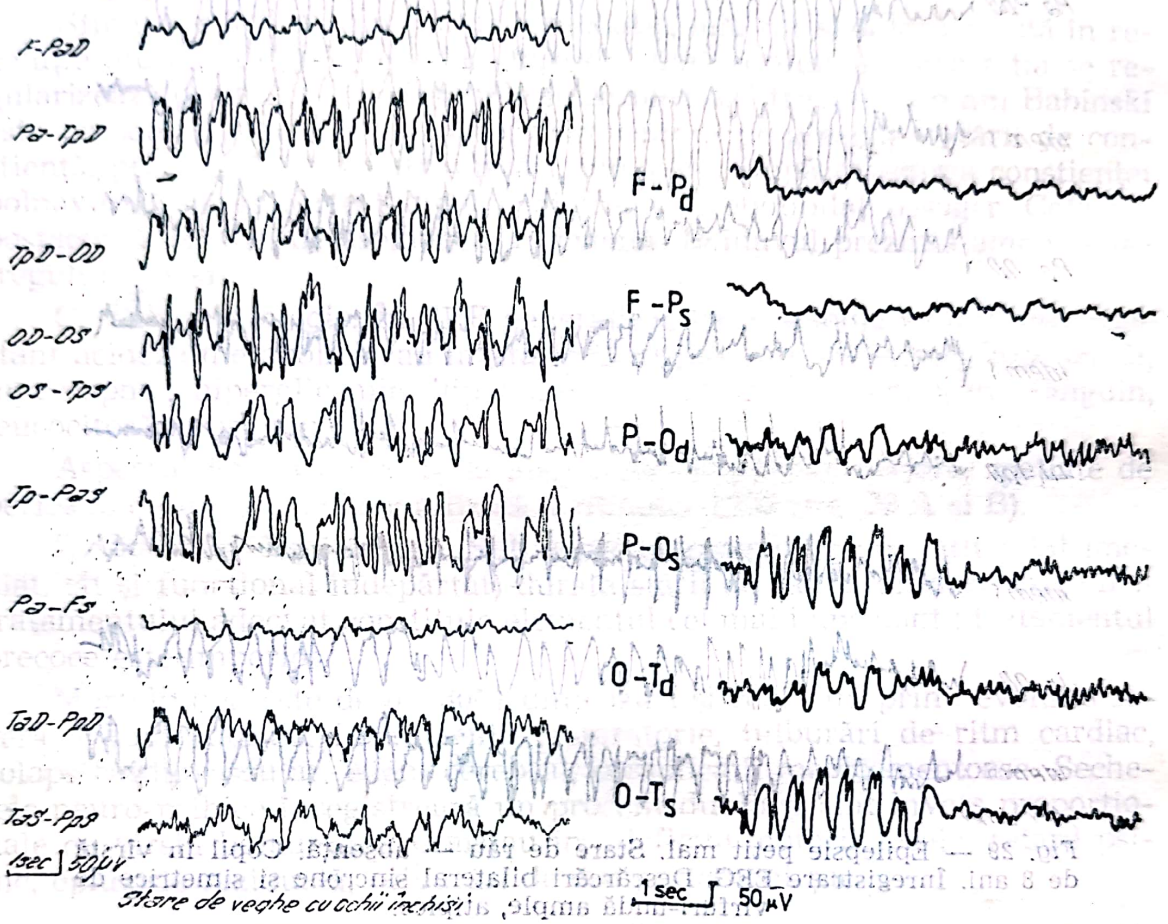


Fig. 30 — Sindrom HHE. Copil în vîrstă de 4 ani. Convulsii de hemicorp drept. Înregistrare EEG. Descărcări de vîrfuri undă atipice, ample, cu predominanță pe derivațiile stîngi.

Fig. 31 — Epilepsie parțială (focală). Copil de 3 ani. Înregistrare EEG. Focar de vîrfuri-undă pe derivațiile posterioare stîngi.

Cauzele sînt diferite, dar toate produc alterări localizate temporal. Prognosticul este bun îndată ce s-a întrerupt starea de rău.

1.14.2.8. STĂRILE DE RĂU CONVULSIV LA NOU-NĂSCUT

Constituie o dificultate de diagnostic în practica pediatrică, datorită caracterului atipic al convulsiilor neonatale (convulsii „eratice"). Etiologia SRE în perioada neonatală este dominată de leziunile cerebrale organice, ceea ce implică și un prognostic general grav.

Clinic, se manifestă prin crize subintrante și/sau prelungite, care se repetă de mai multe ori pe zi, sub formă de clonii localizate (rar contractură tonică sau convulsii tonico-clonice tipice), crize de apnee, nistagmus, clipit paroxistic, modificări bruște ale tonusului vasomotor ș.a. Starea de

conștiență, în crizele prelungite, este abolită. Între crizele subintrante, persistă o stare de obnubilare, pe fondul căreia se observă : fixitatea globilor oculari, hipo- sau hipertonie musculară, lipsa activității motorii spontane, reacție lentă și difuză la durere (fără plîns). Reflexul de supt este, de obicei, păstrat.

Aspectele EEG (fig. 32 A și B, 33 A și B și 34 A, B și C) pot fi, după Rose și Lombroso, astfel sistematizate :

1. Anomalii unifocale, cu sediu frecvent rolandic, traduse prin vîrfuri difuze rapide sau lente, cu amplitudine de aproximativ 200 mV.
2. Anomalii multifocale : două sau mai multe focare descarcă independent, pe un traseu de fond lent.
3. Anomalii periodice : perioade de liniște electrică, întrerupte de descărcări de vîrfuri și unde lente, polimorfe, asimetrice, asincrone.
4. Traseu EEG plat.

Prognosticul este grav în general, fiind în funcție și de natura anomaliilor bioelectrice (tipul 1 : prognostic bun ; tipul 2 : prognostic rezervat ; tipul 3 semnifică riscul de instalare a unei hipsaritmii ; tipul 4 : prognostic foarte grav).

1.14.3. COMA POSTACCESUALĂ (sinonim : comă postictală)

1.14.3.1. TABLOU CLINIC

Coma postaccesuală are, obișnuit, o durată scurtă (de aproximativ 15—30 min) ; în cazul unei durate mai mari sugerează că accesul epileptic a fost produs de debutul sau extinderea acută a leziunii neurologice subia-

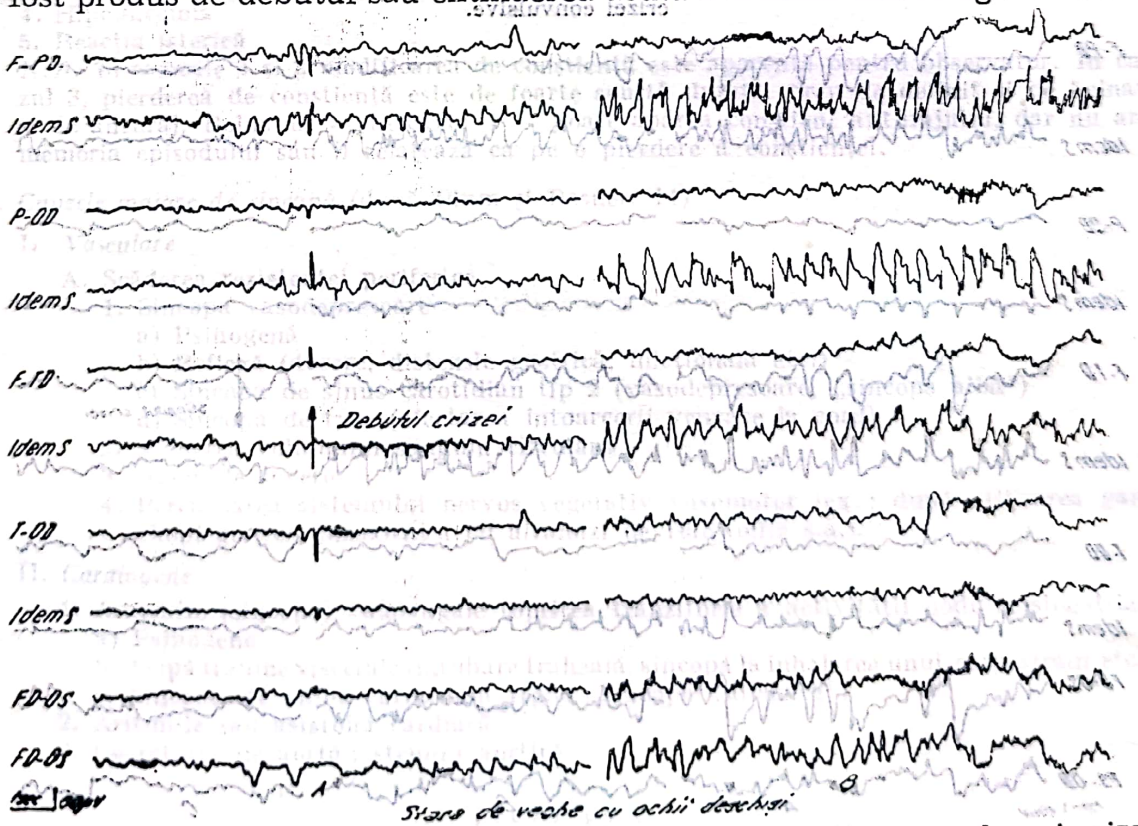


Fig. 32 A și B — Copil în vîrstă de 5 zile. Înregistrare EEG în cursul unei crize tonico-clonice generalizate cu predominanță dreaptă.
A — Debutul crizei. B — 40 secunde mai tîrziu, criza atinge maximum de exprimare. Se notează o predominanță stîngă.

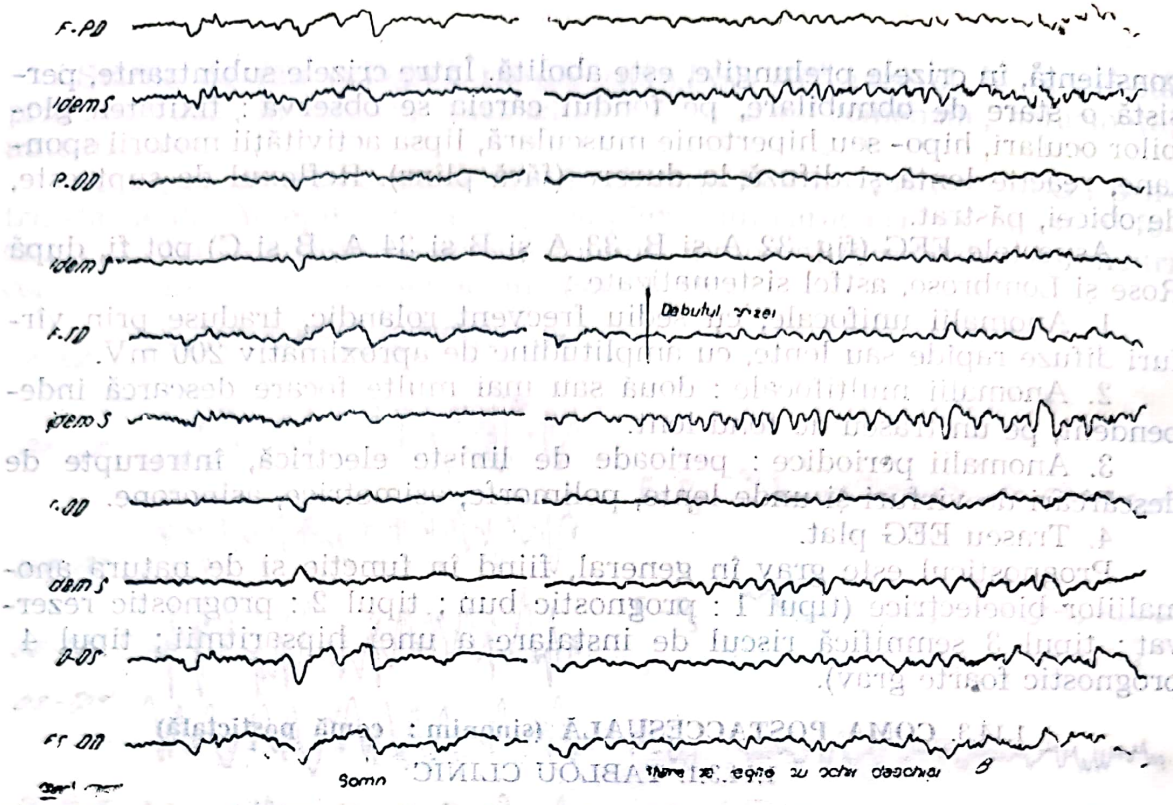


Fig. 33 A şi *B* — Traseu de criză la un nou-născut în vîrstă de 3 zile. Criză tonico-clonică cu predominanţă dreaptă, de durată scurtă (1 min., 30 sec.)

A — înregistrare efectuată cu 8 min. înainte de criză. Aspect normal al traseului. *B* — Debutul crizei convulsive.

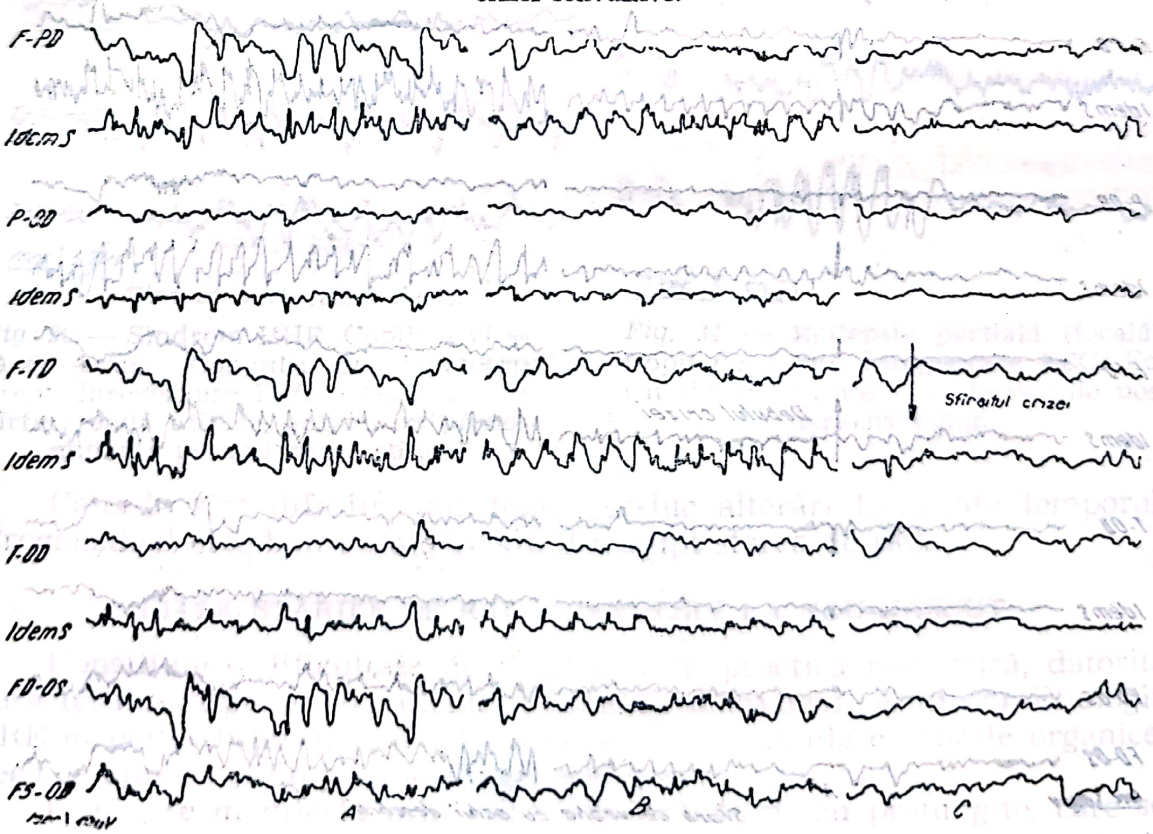


Fig. 34 A, B şi *C* — Traseu EEG de criză la un nou-născut în vîrstă de 3 zile. Clinic : criză tonico-clonică cu predominanţă dreaptă, de scurtă durată.

A — Anomalii sub formă de unde theta şi delta ascuţite, cu predominanţă stîngă. *B* — Unde ascuţite în banda delta, cu predominanţă stîngă. *C* — Sfîrşitul crizei convulsive. Aspect apropiat de cel normal vîrstei.

În ansamblu, se remarcă absenţa fazelor bine individualizate, durata lungă a anomaliilor iritative, aspectul eratic şi polimorf al elementelor iritative şi predominanţa lor stîngă.

Scanned with OKEN Scanner

cente (de exemplu, o boală cerebrovasculară). Obișnuit, se notează hiperpnee (pînă la corectarea acidozei lactice), altfel respirația este normală. Există rezoluție musculară. Reflexele pupilare la lumină sînt normale, pupilele sînt simetrice, iar răspunsurile oculovestibulare sînt normale. ROT sînt deprimate, dar se produc. Nu există semne de deficit motor, exceptînd reflexul cutanat plantar în extensie, mai frecvent bilateral, prezent la cca 50% din bolnavi.

Reluarea conștienței este progresivă ; pot exista obnubilare, automatisme sau *paralizii epileptice postcritice* (paralizii Todd, tranzitorii, traduc pobabil epuizarea neuronilor antrenați în accesul epileptic, deși unii autori susțin pentru explicarea lor fenomene de inhibiție activă). Bolnavul poate acuza cefalee și are amnezia întregului acces.

Pentru practician, problema se pune cel mai frecvent retrospectiv : pierderea de conștiență a urmat unui acces epileptic necunoscut sau se datorește unei sincope ? Elementele pentru diferențiere sînt prezentate în tabelul 46.

Tabelul 46

Elemente de diferențiere în pierderea de conștiență

A. *Principalele cauze ale pierderilor de conștiență de scurtă durată* (după Plum și Posner, 14)
1. Sincopa
2. Accese epileptice akinetice sau absență *petit mal*
3. Atacuri ischemice tranzitorii („drop attacks") în bolile cerebrovasculare
4. Hipoglicemia
5. Reacția isterică

N.B. În cazurile 1 și 2 modificarea de conștiență este aparentă pentru observator. În cazul 3, pierderea de conștiență este de foarte scurtă durată, greu de definit și de bolnav și de anturaj. Bolnavul — în cazul 4 — poate apărea conștient anturajului, dar nu are memoria episodului sau îl relatează ca pe o pierdere a conștienței.

B. *Cauzele majore de sincopă* (după Plum și Posner, 14)

I. *Vasculare*

A. Scăderea rezistenței periferice
1. Sincopa vasodepresoare
a) Psihogenă
b) Reflexă (durere, distensie gastrică, micțională etc.)
c) Sincopa de sinus carotidian tip 2 (vasodepresoare, „sincopa albă")
d) Sincopa de tuse (afectarea întoarcerii venoase la cord)
2. Scăderea volumului sanguin circulant
3. Anemiile severe
4. Perturbarea sistemului nervos vegetativ vasomotor (ex. : după utilizarea ganglioplegicelor, intoxicația cu alcaloizi de Rauwolfia ș.a.).

II. *Cardiogene*

1. Atacurile (sincopa) vagovagale (oprirea tranzitorie a activității nodului sinoatrial)
a) Psihogene
b) După traume viscerale (intubare traheală, sincopă la inhalarea unui corp străin etc.)
c) Sincopa de sinus carotidian tip 1 (sincopa „albastră")
2. Aritmiile sau asistolia cardiacă
3. Coarctația de aortă ; stenoza aortică.

1.14.3.2. EEG

Înregistrarea EEG prezintă, de obicei, un traseu lent, de suferință cerebrală difuză (fig. 35).

Scanned with OKEN Scanner

1.14.4. CONFUZIILE EPILEPTICE

Prin confuzie epileptică se înțelege orice stare confuzională asociată sau nu cu agitație și delir, care apare la un bolnav epileptic cunoscut (Gastaut, citat de 3 și 15).

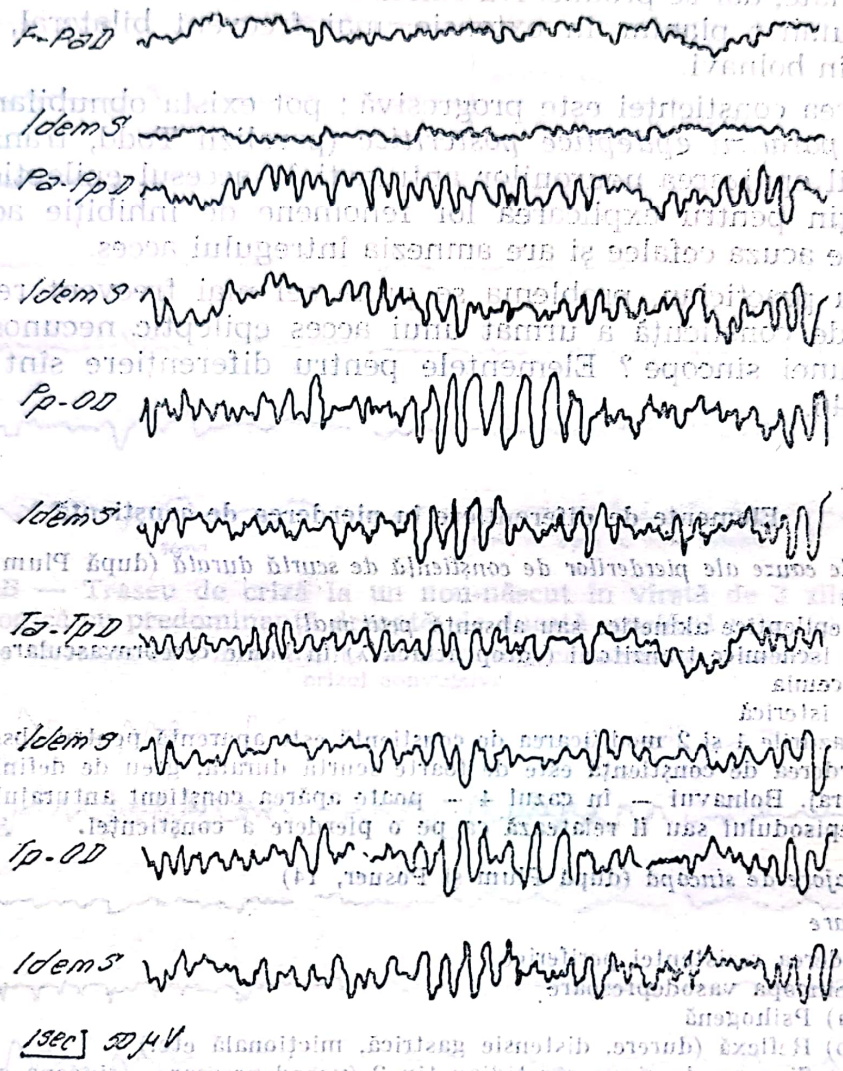


Fig. 35 — Comă postaccesuală. Copil în vîrstă de 8 ani. Anomalii EEG lente, postcritice.

Problemele etiologice ridicate de confuziile epileptice sînt :

1. Confuzia apare în cursul unei crize epileptice, a cărei unică manifestare o poate constitui* ; diagnosticul este stabilit de înregistrarea EEG.
2. Confuzia este o manifestare a unei stări de rău generalizat sau parțial neconvulsiv („stare de absență", de asemenea obiectivată de înregistrarea EEG).
3. Confuzia este înregistrată imediat după o criză epileptică (confuzie epileptică postcritică).
4. Confuzia este o manifestare psihiatrică independentă de criza epileptică.

---

* Criza epileptică confuzională (Gastaut) : criză epileptică generalizată sau parțială, exprimată în principal sau exclusiv printr-un episod confuzional, acompaniat frecvent de automatisme epileptice.

2. „COMA" PSIHOGENĂ

Este rară și, de fapt, denumită impropriu comă : bolnavul dă aparența sau simulează că se află într-o stare comatoasă. Diagnosticul „comelor" psihogene se face demonstrînd — prin metodele examenului clinic neurologic și minime investigații paraclinice, obișnuit pe baza EEG — că atît emisferele cerebrale, cît și sistemele activitatoare al trunchiului cerebral responsabile pentru starea de veghe pot fi puse să funcționeze în mod fiziologic, chiar dacă bolnavul *aparent* nu răspunde la stimulii din mediu. În practică, diagnosticul presupune anamneza aparținătorilor, examenul neurologic atent, completat uneori de EEG, evitîndu-se astfel investigații ulterioare laborioase și costisitoare.

2.1. CAUZELE „COMELOR" PSIHOGENE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Etiologia „comelor" psihogene este înfățișată în tabelul 47.

Considerăm că pentru practicianul pediatru, delimitarea succintă a noțiunilor psihiatrice prezentate în tabelul 47 prezintă interes, permițînd mai buna înțelegere a naturii „comelor" psihogene.

Tabelul 47

Etiologia „comelor" psihogene
(după Plum și Posner, 14)

1. Reacția de conversie
   Pe fondul unei personalități isterice
   Secundară unei stări reactive acute
   Secundară unei depresiuni severe
2. Stările disociative (variantă a psihonevrozelor copilului)
3. Stuporul catatonic (adesea manifestare de schizofrenie)
4. Simularea.

Sindroamele (anomaliile) reactive. Termenul definește existența simptomelor psihopatologice sau a comportamentului patologic, ca răspuns la evenimente sau situații perturbatoare (stressante, conflictuale). Sînt obișnuit tranzitorii și mai frecvente la preșcolar și școlarul mic.

Scanned with OKEN Scanner

Psihonevrozele copilului reprezintă un grup de afecțiuni psihice obișnuit cronice și structurate, afectînd personalitatea bolnavului. Sînt caracterizate prin simptome psihologice ca anxietate fluctuantă, gînduri obsesive, fobii. Ele constituie urmarea unor conflicte interiorizate, adesea cu referință la situațiile familiare curente. Sînt rare înaintea vîrstei de școlar. Testele psihologice de apreciere a realului sînt normale, în ciuda aparentei irealități a actelor psihice ale copilului (teama, fobiile ș. a.).

Sînt descrise următoarele tipuri de psihonevroze ale copilului :

a) *Tipul anxios*

b) *Tipul fobic*

c) *Tipul „de conversie"*. În această formă de psihonevroză perturbarea funcțiilor psihice determinată de situația conflictuală originară este exprimată ca disfuncție somatică a organelor inervate de porțiunea SNC care controlează activitatea voluntară* : obișnuit musculatura striată sau aparatul somatosenzorial.

Manifestările psihonevrozelor de conversie la copil sînt :

- tulburări ale funcției motorii : „paralizii", ticuri, manifestări „convulsive" ;
- alterări ale percepției senzoriale : „orbirea" psihogenă, „surditatea" psihogenă ;
- perturbarea imaginii corporale : invaliditatea psihică cu astenie extremă și paralizii bizare ;
- disfuncții ale porțiunii superioare sau inferioare a tractului gastrointestinal cu inervație motorie parțial voluntară : vărsături, encompresis ;
- disfuncții ale componentelor voluntare ale funcției respiratorii, hiperventilație, tuse ș.a. ;
- tulburări ale controlului voluntar al funcțiilor urogenitale : enurezis, atonie vezicală.

EEG decelează modificări nespecifice. Nu s-au demonstrat anomalii structurale ale SNC subiacente, baza psihonevrozei de „conversie" este pur funcțională.

d) *Tipul disociativ*. Se manifestă prin cataplexie, stări catatonice tranzitorii care nu apar în cadrul unei psihoze majore, descărcări motorii stereotipe și fără un scop, sau, din contră, imobilism. Pot fi însoțite de tulburări ale conștienței : aspecte hipnagogic, hipnopompic, stări crepusculare, somnambulism, stări pseudodelirante și stuporoase. De asemenea, poate exista depersonalizare, personalitate disociată, amnezie și — episodic — stări pseudopsihotice („psihoze isterice"). Diagnosticul diferențial al psihonevrozei juvenile de tip disociativ trebuie făcut cu stările de panică (adesea reactive), sindroamele cerebrale organice, psihozele majore și echivalențele epileptice.

e) *Tipul obsesiv-compulsiv*.

---

* Prin contrast, *anomaliile psihofiziologice* (sinonim afecțiuni psihosomatice) reprezintă exprimarea perturbării funcțiilor psihice ca disfuncție a organelor sau sistemelor de organe inervate de sistemul nervos vegetativ (ex. : febra psihogenă, neurodermatita, mialgiile, cefaleea „de tensiune", durerile abdominale recurente, spasmele vasculare periferice ș.a.).

Scanned with OKEN Scanner

f) *Tipul depresiv* (cel mai adesea exprimat diferit decît la adult prin tulburări de somn, ale actului alimentației și hiperactivitate).

Anomaliile de personalitate. Reprezintă afecțiuni psihice, cronice și structurate, afectînd întreaga personalitate psihică a copilului. Se manifestă prin caracteristici comportamentale cronice sau fixe, derivate ca răspunsuri la conflicte psihopatologice anterioare, care s-au imprimat în structura personalității. De asemenea, nu există anomalii majore ale testelor de apreciere a realității, în ciuda aparentei iraționalități a comportamentului copilului.

Se descriu mai multe subtipuri : compulsiv, isteric, anxios, dependent, opoziționist, inhibat, izolat, sociosintonic ș.a.

Afecțiunile psihotice (psihozele majore). Sînt caracterizate prin :

- incapacitatea de a sesiza realul sau retragerea din realitate, cu preocuparea pentru o viață psihică internă fantastică ;
- incapacitatea de a dezvolta reacții emoționale cu semenii sau retragerea din relațiile deja stabilite ;
- incapacitatea de a exprima adecvat emoțiile sau de a utiliza comunicarea verbală ;
- comportament bizar, stereotip sau serios inadecvat ;
- posibila apariție de simptome pishologice ca fobii, obsesii, compulsiuni ș.a., dar acestea sînt intense, tenace și copilul n-are obișnuit conștiența lipsei lor de logică sau inadecvării lor.

Între psihozele majore la copil se încadrează autismul infantil precoce, anomaliile psihotice schizofreniforme la copilul mare, stările confuzionale acute de la adolescent, schizofrenia de „tip adult" de la adolescent ș.a.

2.2. TABLOUL CLINIC AL „COMEI" PSIHOGENE DIN REACȚIILE DE CONVERSIE

Obișnuit este culcat cu ochii închiși, aparent neresponsiv la stimuli. Funcția respiratorie și profunzimea acesteia sînt obișnuit normale deși, uneori, poate exista hiperventilație psihogenă. La încercarea de deschidere pasivă a fantei palpebrale, bolnavul opune rezistență ; fanta palpebrală se închide apoi rapid*. Pupilele sînt obișnuit, ușor midriatice, dar reactive la lumină. Se notează absența mișcărilor oculare dezordonate, spontane, prezente la mulți bolnavi comatoși („roving").

Răspunsurile oculocefalice și oculovestibulare sînt normale, aspect clinic, de asemenea, de mare valoare pentru diagnosticul „comei" psihogene.

Tonusul muscular este normal, deși bolnavul în mod obișnuit nu opune rezistență la mobilizarea pasivă ; cînd o extremitate este însă mișcată brusc, poate fi simțită de către examinator opoziția momentană.

* Semn clinic foarte valoros ! Oricît ar fi de „maestru" în simulare, bolnavul nu poate mima închiderea lentă, în ritm constant, a fantei palpebrale, care apare la cei mai mulți bolnavi comatoși.

Scanned with OKEN Scanner

Obișnuit, bolnavul nu reacționează la stimularea nociceptivă, dar evită deseori autolezarea (de exemplu, se încordează cînd se dă impresia că membrul său superior, suspendat de către examinator la nivelul feței, va fi brusc eliberat, putîndu-l lovi ; de asemenea, în căderea produsă de presupusa pierdere a conștienței, acești bolnavi nu se lovesc !).

Reflexele osteotendinoase sînt, de obicei, normale*.

Reflexele cutanate abdominale sînt prezente, iar reflexele cutanate plantare sînt *invariabil* absente sau în flexie.

EEG se înregistrează un traseu corespunzător stării de veghe și vîrstei bolnavului, în condiții de înregistrare cu ochii închiși.

2.3. TABLOUL CLINIC AL STUPORULUI CATATONIC

Catatonia este un complex psihosomatic obișnuit asociat cu afecțiuni psihiatrice, severe : schizofrenie, sindroame cerebrale organice (sechele de encefalită, anomalii structurale ale SNC), reacții toxice medicamentoase, dar și cu sindroame reactive, tulburări de afect ș. a. Este caracterizat fie prin stupor, fie prin agitație acompaniată de tulburări comportamentale ca : mutism, posturi anormale, rigiditate, grimase, catalepsie. Stuporul catatonic este, deseori, mai dificil de diferențiat de stările comatoase, datorită :

- varietății etiologice ;
- aspectului obișnuit de obnubilare sau stupor al perturbării conștienței, care este compatibil cu răspunsuri pupilare sau oculovestibulare normale, chiar cînd există un substrat organic ;
- asocierii frecvente cu tulburări vegetative și/sau endocrine.

Bolnavul este lipsit de mișcări spontane și nu este interesat de mediul înconjurător, dar fanta palpebrală este deschisă, de obicei. Tegumentele sînt palide, există acnee și, deseori, aspect „grăsos" al tegumentelor. Se notează, frecvent, tahicardie ; poate exista și hipertensiune arterială. Respirațiile sînt normale sau rapide, deseori există stare subfebrilă. Bolnavii pot să nu clipească la amenințare, răspunsurile optokinetice sînt însă, obișnuit, normale. Pupilele sînt midriatice, frecvent există anisocorie alternativă, iar reacția pupilară la lumină este normală. Reflexele oculocefalice pot lipsi, cele oculovestibulare sînt normale. Există, uneori, hipersialoree, în plus, bolnavii nu înghit saliva, ceea ce poate da un aspect zgomotos („barbotat") respirației. Uneori, există incontinență de urină și/sau materii fecale sau retenție de urină.

Extremitățile pot fi relaxate, dar, cel mai des, sînt rigide și opun rezistență la mișcarea pasivă (rezistență „plastică"). Se notează catalepsie la aproximativ 30% din catatonici. Frecvent, există mișcări coreiforme ale extremităților și grimase. ROT sînt, obișnuit, prezente și nu există reflexe patologice.

* Pot fi deprimate, voluntar, de către unii bolnavi !

Scanned with OKEN Scanner

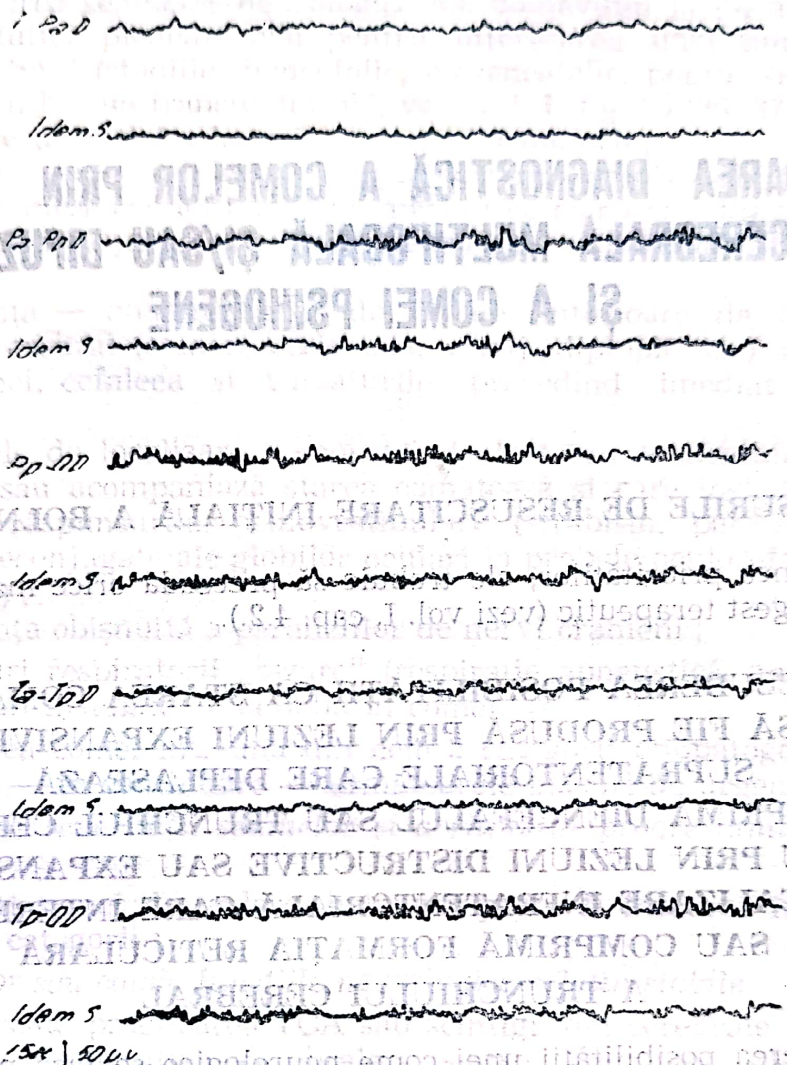


Fig. 36 — Comă „psihogenă". Copil de 15 ani. Traseu EEG de aspect normal.

Examenul EEG este, în general, normal (poate exista o predominanță a activității rapide, hipovoltate ; răspunsul la stimularea optică — deschiderea ochilor — și stimularea auditivă este normal) (fig. 36).

O formă clinică particulară este „catatonia excitată", care este greu de diferențiat de delirul acut, de care se deosebește însă prin prezența grimaselor, comportamentului motor stereotip și posturii stereotipe.

3. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A COMELOR PRIN SUFERINȚĂ CEREBRALĂ MULTIFOCALĂ ȘI/SAU DIFUZĂ ȘI A COMEI PSIHOGENE

3.1. MĂSURILE DE RESUSCITARE INIȚIALĂ A BOLNAVULUI

În ordinea priorităților, ele trebuie să preceadă orice manevră diagnostică sau gest terapeutic (vezi vol. I, cap. 4.2.).

3.2. EXCLUDEREA POSIBILITĂȚII CA STAREA COMATOASĂ SĂ FIE PRODUSĂ PRIN LEZIUNI EXPANSIVE SUPRATENTORIALE CARE DEPLASEAZĂ ȘI COMPRIMĂ DIENCEFALUL SAU TRUNCHIUL CEREBRAL SAU PRIN LEZIUNI DISTRUCTIVE SAU EXPANSIVE CU LOCALIZARE INFRATENTORIALĂ CARE INTERESEAZĂ SAU COMPRIMĂ FORMAȚIA RETICULARĂ A TRUNCHIULUI CEREBRAL

Excluderea posibilității unei come neurologice se face pe baza anamnezei și examenului obiectiv rapid practicat inițial bolnavului, cu accent pe monitorizarea semnelor vitale și pe examenul neurologic (vezi vol. I, cap. 4.4.).

În etapa inițială sînt utilizați, cu valoare de semne neurologice de localizare, următorii parametri :

— răspunsul la excitanți verbali și alți excitanți senzoriali, răspunsul la excitații nociceptive ;
— tipul și frecvența respiratorie ;
— răspunsurile pupilare ;
— reflexul corneean ;
— tonusul muscular și funcția motorie ;
— ROT.

Pentru comele prin leziuni supratentoriale pledează :

• prezența cefaleei preexistente, precum și prezența inițială a semnelor de disfuncție cerebrală focală : asimetrie facială, scăderea forței musculare a unui membru, pierderea de sensibilitate unilaterală ș.a. ;

• perturbarea funcțiilor neurologice progresează anatomic în sens rostral → caudal ;

Scanned with OKEN Scanner

• aprecierea semnelor neurologice ale bolnavului la un anumit moment al evoluției pledează clar pentru interesarea unei anumite zone anatomice a SNC (stadiile diencefalic, mezencefalic, pontin și bulbar de progresiune în hernia transtentorială, vezi vol. I, fig. 35, 36, 37, 38 și 39) ;

• caracterul inițial asimetric al semnelor motorii ;

• apariția semnelor de afectare a nervului cranian III (MOC) și a răspunsurilor pupilare deficitare pe măsură ce coma se adîncește.

Pentru comele prin leziuni distructive sau expansive infratentoriale pledează :

• prezența — anamnestic — de semne anterioare de disfuncție a trunchiului cerebral (cefalee occipitală, vertij, diplopie ș.a.) sau debutul brusc al comei, cefaleea și vărsăturile precedînd imediat instalarea acesteia ;

• semnele de localizare demonstrînd afectarea trunchiului cerebral, care preced sau acompaniază starea comatoasă și care includ totdeauna anomalii ale răspunsurilor oculovestibulare (strabism, paralizii oculare, răspunsuri neconjugate ale globilor oculari la probele oculocefalice și oculovestibulare) ;

• prezența obișnuită a paraliziilor de nervi cranieni ;

• tablouri respiratorii „bizare" (respirație apneustică, ataxică, gasp-uri) și obișnuit instalate de la debutul comei.

Încadrarea comei într-una din cele 2 categorii etiopatogenice discutate, impune — în continuare — următoarele măsuri de urgență :

Estimarea severității semnelor și a ritmului progresiunii disfuncției neurologice

Din acest punct de vedere, bolnavul poate fi încadrat într-una din următoarele categorii :

a) *Stupor sau comă, funcțiile neurologice relativ stabile*

Este indicată practicarea TCA sau scintigrafiei cerebrale și — cu indicații — a arteriografiei cerebrale, pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

b) *Comă profundă sau agravarea rapidă a herniei transtentoriale la un bolnav stuporos*

Prioritatea trebuie acordată *măsurilor de reducere a HIC :*

— intubație, ventilație controlată cu hiperventilație ($PaCO_2$ 20—25 mm Hg) ; această măsură scade cel mai rapid presiunea intracraniană, dar efectul este tranzitoriu ;

— utilizarea medicamentelor hiperosmolare (Manitol sol. 20% 1,5—2 g/kg în perfuzie endovenoasă, are efecte rapide și care durează cîteva ore) ;

— utilizarea corticoizilor, cu indicații clare* (corticoizii scad edemul cerebral peritumoral și perilezional, cresc complianța țesutului cerebral și diminuă „undele de platou" — creșterea bruscă a HIC care poate precipita hernia transtentorială. Este de notat instalarea mai lentă a acțiu-

* Indicațiile corticoterapiei în HIC sînt : ECA peritumoral și ECA inflamator (infecțios). Corticoizii sînt mai puțin eficienți în : ECA asociat cu contuzia cerebrală, laceratia cerebrală, infarctul cerebral, hemoragiile cerebrale ca și în encefalopatia anoxică.

Scanned with OKEN Scanner

nii — cîteva ore — chiar în condițiile administrării intravenoase. Se utilizează Dexametazona, în doze de 0,5 mg/kg, doze care se pot repeta la 6 ore interval, pînă se obțin rezultatele dorite) ;

— asocierea eventuală a unui diuretic : furosemid 1—2 mg/kg i.v.

După stabilizarea situației neurologice a bolnavului se practică TCA pentru stabilirea diagnosticului etiologic.

În cazul că aceasta evidențiază prezența unui hematom (sau empiem) subdural, precum și în situația unui hematom extradural, tratamentul este neurochirurgical.

În cazul unei formațiuni înlocuitoare de spațiu intraparenchimatoase (hemoragii, tumori, abcese, infarcte cerebrale), atitudinea este diferită. Acestea par să fie îngrijite mai bine inițial medical — în condițiile unui serviciu de terapie intensivă — și apoi să se practice intervenția neurochirurgicală, cînd aceasta este indicată. Schematic, atitudinea terapeutică în aceste cazuri este :

— monitorizarea semnelor vitale și neurologice ;

— intubație, susținerea funcției respiratorii (formațiuni infratentoriale, în care tulburările funcției respiratorii sînt frecvente) ;

— monitorizarea gazelor sanguine și menținerea $PaO_2 > 100$ mm Hg și $PaCO_2$ între 25—35 mm Hg ;

— tratamentul hipertensiunii intracraniene (Manitol, repetat la 4—6 ore, intravenos ; dexametazonă, la interval de 6 ore, intravenos, în caz de tumori sau abcese cerebrale) ;

— poziționarea ușor ridicată a extremității cefalice, schimbare orară a poziției bolnavului ;

— monitorizarea frecventă a osmolarității serice și ionogramei în cursul terapiei cu Manitol și/sau diuretice ;

— monitorizarea presiunii intracraniene, în cazul cînd aceasta este indicată ;

— tratamentul convulsiilor (vezi vol. I, cap. 4.3.2.4.) ;

— opțional, în caz de HIC posttraumatică, anestezie generală cu tiopenthal sau pentothal i.v.* (metodă terapeutică încă în stadiul experimental, vezi vol. I, cap. 4.3.).

După realizarea stabilității funcțiilor vitale și neurologice, este indicat *tratamentul etiologic* :

— extirparea neurochirurgicală a tumorilor sau radioterapie pentru tumorile inoperabile ;

— executarea de intervenții de drenaj a LCR în hidrocefaliile obstructive tumorale ;

— tratamentul neurochirurgical al anomaliilor vasculare (malformațiile arteriovenoase cerebrale și anevrismele intracraniene) ;

— antibioterapie masivă, parenteral ± drenaj sau extirpare neurochirurgicală în abcesul cerebral ;

---

* Există date în literatură (19) care prezintă scăderea mortalității prin utilizarea anesteziei cu barbiturice în traumatismele craniocerebrale, coma prin submersie („near drowning"), infarctul cerebral și formațiunile tumorale supratentoriale (vezi și vol. I, cap. 4.3.2).

Scanned with OKEN Scanner

— intervenția neurochirurgicală în unele boli cerebrovasculare (decompresiune neurochirurgicală și extirparea țesutului infarctizat în infarctele cerebeloase) ;

— tratament conservator în restul bolilor cerebrovasculare.

3.3. DIFERENȚIEREA COMELOR „FUNCȚIONALE" (PSIHIATRICE") DE COMELE PRIN AFECTARE DIFUZĂ SAU MULTIFOCALĂ CEREBRALĂ

Pentru coma psihogenă pledează :

— eupneea sau hiperpneea cu ritm regulat ;

— închiderea activă a fantei palpebrale ;

— prezența unor pupile reactive, eventual moderat midriatice ;

— reflexele oculovestibulare normale ;

— tonusul muscular normal sau, inconstant, hipertonie musculară ;

— absența semnelor de deficit neurologic, absența reflexelor patologice ;

— traseul EEG normal.

După stabilirea diagnosticului de comă psihogenă, tratamentul indicat este cel psihiatric.

3.4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC ÎN COMELE PRIN SUFERINȚĂ CEREBRALĂ DIFUZĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ

Pentru încadrarea în categoria comelor prin disfuncție cerebrală difuză pledează :

— anamneza de confuzie, dezorientare care au precedat debutul stuporului sau comei, obișnuit în absența semnelor de deficit neurologic ;

— instalarea progresivă a stuporului sau comei ;

— prezența, frecventă, în stadiul de stupor a asterixis-ului, miocloniilor și tremorului ;

— simetria, obișnuit demonstrată, a semnelor motorii (rigiditatea de decorticare sau decerebrare) ;

— asocierea la comă a convulsiilor repetate : generalizate, focale, multifocale ;

— prezența frecventă a hiper- sau hipoventilației, dar cu ritm regulat* ;

— reflexele pupilare obișnuit prezervate ; reflexele oculocefalice și oculovestibulare sînt, de asemenea, normale, exceptînd stadiul de comă profundă sau depășită.

Probleme de diagnostic diferențial pot pune :

a) formațiunile expansive extracerebrale (hematomul subdural, hematomul epidural) sau localizate într-o zonă cerebrală „mută", care ajung la stadiul de comă prin dezvoltarea hipertensiunii intracraniene (în stadiul diencefalic al herniei transtentoriale), fără prezența unor semne neurolo-

* Ca, de altfel, și a tulburărilor echilibrului acidobazic (acidoză metabolică, respiratorie sau mixtă, alcaloză respiratorie sau metabolică).

gice de deficit clare. Adesea, acești bolnavi au pupile reactive, reflexe oculocefalice și oculovestibulare intacte și semne motorii simetrice sau ușor asimetrice, ceea ce face dificil diagnosticul cu o comă prin suferință cerebrală difuză ;

b) unele come metabolice (hepatică sau hipoglicemică), cu semne motorii asimetrice, hiperventilație, comă profundă, dar cu prezervarea — intactă și simetrică — a răspunsurilor pupilare și oculovestibulare.

Încadrarea în categoria comelor prin disfuncție cerebrală difuză impune următoarea manieră de *abordare vizînd diagnosticul etiologic.*

3.4.1. ABORDAREA DIAGNOSTICĂ INIȚIALĂ

Urmărește :

3.4.1.1. OBȚINEREA UNOR DATE ANAMNESTICE UTILE DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC

— modalitatea de debut a stării comatoase (progresiv/brusc) ;
— simptomele și semnele premonitorii (cefalee, semne neurologice de deficit focal, confuzia, dezorientarea ș.a.) ;
— suferințele medicale anterioare ale bolnavului (diabetul zaharat, insuficiența renală etc.) ;
— posibilitatea accesului la toxice și medicamente (îndeosebi sedative și psihotrope).

3.4.1.2. EXAMEN CLINIC GENERAL RAPID

Accentul este pus pe următoarele date clinice :
— semnele vitale ;
— evidența unor traumatisme recente ;
— evidența unor boli extracerebrale (acute și cronice) ;
— evidența ingestiei accidentale a unor substanțe toxice (de ex. foetorul alcoolic) ;
— semnele meningiene.

3.4.1.3. EXAMENUL NEUROLOGIC

Stabilirea profilului neurologic al bolnavului comatos este înfățișată în tabelul 48.

Tabelul 48

Profilul neurologic al bolnavului comatos
(modificat după Posner și Plum, 14)

Tipul respirator (regulat, periodic, ataxic etc.) și frecvența respiratorie
Postura
Deschiderea ochilor
— spontană (în general cu clipit spontan),
— la stimuli verbali,
— la stimuli nociceptivi
— absentă

Tabelul 48 (continuare).

Răspunsul pupilar la stimulare luminoasă
- — prezent (nemodificat/modificat)
- — absent

Mărimea deschiderii pupilare

Reflexul corneean
- — prezent
- — absent

Mișcările oculare spontane
- — prezente
  - ● orientate
  - ● dezorientate (aleatorii) conjugate
  - ● dezorientate neconjugate
- — absente
  - ● ± deviație laterală sau verticală conjugată
  - ● ± deviere neconjugată în repaus (strabism)
- — prezența mișcărilor oculare anormale
  - ● nistagmus spontan
  - ● opsoclonii
  - ● tresăriri oculare („ocular bobbing")
  - ● alte mișcări oculare neclasificabile

Răspunsurile oculocefalice
- — normale (răspunsuri bruște, tonice, sub forma mișcărilor oculare conjugate de partea opusă rotației extremității cefalice);
- — minime (< 30°);
- — absente.

Răspunsurile oculovestibulare
- — normale (nistagmus rapid, spre labirintul neirigat cu apă rece, fără deviere tonică),
- — tonice conjugate,
- — minime (≤30°) sau neconjugate,
- — absente

Tonusul muscular scheletic
- — normal
- — paratonic (rezistență difuză la mișcările pasive)
- — spasticitate/rigiditate
- — flaccidițate

Reflexele osteotendinoase
- — normale
- — exagerate
- — deprimate
- — absente

Răspunsul motor la stimulare nociceptivă (presiune blîndă, dar fermă, exercitată pe degetele mîinii, unghia bolnavului, tendonul achilian sau torusurile supraorbitare)
- — localizarea stimulului,
- — îndepărtarea rapidă de stimul,
- — reflex de flexie anormal (stereotip, lent, distonic),
- — extensie anormală (adducție și rotație internă la nivelul umărului și pronația antebrațului)
- — absent (considerat cînd stimuli intenși aplicați pe mai mult de un sediu și în absența administrării miorelaxantelor nu produc răspunsuri motorii)

Răspunsuri verbale
- — conversație orientată
- — conversație confuză
- — cuvinte inteligibile, izolate
- — vorbire ininteligibilă („mormăit")
- — absente.

3.4.1.4. MONITORIZAREA SEMNELOR VITALE

Vezi cap. 4.2., vol. I.

3.4.1.5. RESUSCITAREA INIȚIALĂ

Își propune ca obiective asigurarea respirației, corectarea hipoxemiei, tratamentul șocului, menținerea TA medii $\simeq$ 100 mm Hg, corectarea aritmiilor cardiace severe, tratamentul acidozei metabolice, al HIC și convulsiilor (vezi vol. I, cap. 4.2.).

3.4.1.6. RECOLTĂRI DE PROBE BIOLOGICE ȘI PRACTICAREA DE EXAMENE PARACLINICE SPECIFICE PENTRU STABILIREA DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC

Testele paraclinice practicate pentru stabilirea diagnosticului etiologic au o importanță deosebită pentru ghidarea tratamentului specific și momentul inițierii lor este îndată după realizarea stabilității funcțiilor vitale și combaterii complicațiilor „amenințătoare de viață".

Tabelul 49 prezintă testele de laborator indicate în explorarea comelor prin disfuncție cerebrală difuză și/sau multifocală, cu accent pe explorarea etiologică.

Tabelul 49

Examene paraclinice indicate în explorarea comelor prin disfuncție cerebrală difuză și/sau multifocală

(modificat după Posner și Plum, 14)

I. EXAMENE PARACLINICE DE URGENȚĂ

A. Practicate în sîngele venos :
- hematocrit, hemogramă completă
- grup sanguin, Rh
- glicemie
- osmolaritatea serului
- ionograma sanguină : Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{---}, Ca^{++}, Mg^{++}
- uree/creatinină

B. Practicate în sîngele arterial*
- pH
- Pa O_2
- Pa CO_2
- HCO_3^-
- Co Hb

C. Examenul LCR**
- Reacția Pandy/citologie
- Frotiu din sediment colorat Gram
- Proteinorahie
- Glicorahie
- Culturi
  - pe mediile uzuale bacteriologice,
  - pe medii bacteriologice specifice, cu indicații speciale
  - examene virusologice,
  - examene fungice

LDH

Cu indicații speciale : pH, NH_3^+, glutamina ș.a. examene în bolile congenitale de metabolism

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 49 (continuare)

II. EXAMENE PARACLINICE PRACTICATE DUPĂ TERAPIA DE RESUSCITARE INIȚIALĂ

A. Practicate în sîngele venos :
- — Examene toxicologice***
- — Teste hepatice
- — Examenul hemostazei
- — Explorări endocrinologice (ex. : dozarea RISA sau ELISA pentru funcția hipofizară, tiroidiană, CSR ș.a.)
- — Hemoculturi
- — Examene virusologice

B. În urină :
- — pH
- — corpi cetonici
- — glucoză și alți corpi reducători
- — proteine/elemente celulare/cilindri
- — osmolaritate (densitate)
- — ionogramă (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-, Ca^{++}, PO_4^{---})
- — uree/creatinină
- — culturi
- — teste screening și pentru confirmare în bolile congenitale de metabolism (vezi tabelul 42).

---

* Se apreciază și culoarea sîngelui arterial care poate fi indicativă : cărămizie în methemoglobinemii și sulfhemoglobinemii, roșie aprins în cazul prezenței Co Hb.

** Practicarea punctiei lombare este indicată în caz de febră ± redoare de ceafă ± alte semne de iritație meningiană (inclusiv bombarea fontanelei anterioare la sugar).

*** Se practică și din lichidul de aspirație gastrică, vărsături ș.a.

4. TRATAMENTUL COMELOR PRIN DISFUNCȚIE CEREBRALĂ GLOBALĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ ȘI AL COMEI PSIHOGENE („FUNCȚIONALE„, „PSIHIATRICE“)

Lucrarea de față nu-și propune să analizeze detaliat tratamentul specific al fiecărei forme etiologice de stare comatoasă prin disfuncție cerebrală globală și/sau multifocale, pentru aceasta trimitem la indicațiile bibliografice de bază (vezi pag. 247). În acest capitol vom trece în revistă, succint, principiile terapeutice specifice în cele mai frecvente come prin disfuncție cerebrală globală și/sau multifocală, ca și în comele psihogene, din dorința de a da practicianului pediatru un ghid terapeutic de utilitate imediată.

4.1. MĂSURI GENERALE DE RESUSCITARE

Măsurile generale de resuscitare — care se adresează homeostaziilor vitale și menținerii funcțiilor sistemelor extracerebrale și ale creierului — sînt comune cu acelea utilizate în comele „neurologice“ (vezi cap. 4.2 și 4.3, vol. I).

4.2. TRATAMENTUL SPECIFIC AL UNOR COME PRIN DISFUNCȚIE CEREBRALĂ GLOBALĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ ȘI AL COMEI FUNCȚIONALE ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

4.2.1. COMA DIN ENCEFALOPATIA HIPOXICĂ

4.2.1.1. MĂSURI SPECIFICE

Măsurile specifice de tratament constau în :

- îndepărtarea promptă a cauzelor specifice (ex. : îndepărtarea de sursa de CO, extragerea corpului străin în accidentele asfixice ș.a.) ;
- monitorizarea presiunii gazelor sanguine, a echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic ;
- tratamentul suportiv al funcțiilor și homeostaziilor vitale, ca în orice stare comatoasă, cu accent pe :

a) administrarea intravenoasă de glucoză : 0,5 g/kg inițial (soluție 25—30% la sugar, copil mic și 50% la copilul mare), urmată apoi de per-

Scanned with OKEN Scanner

fuzia de soluții glucozate 5%, în scopul refacerii rezervelor energetice ale celulei nervoase (glicemia trebuie menținută la valori de 100—150 mg%) ;

b) administrarea de $Na\,HCO_3$ pentru tratamentul acidozei metabolice (lactice), în caz că pH-ul sîngelui arterial $< 7{,}10$;

• tratamentul edemului cerebral acut (Manitol sol. 10—20%, administrat i.v. lent — „push" — în doză de 1 g/kg repetat la 4—6 ore și hiperventilație controlată după intubație nazotraheală, menținînd $Pa\,CO_2$ la valori de aprovimativ 25 mmHg) ;

• tratamentul anticonvulsivant și al stării de rău epileptic. Medicamentul de elecție este fenobarbitalul, administrat intravenos în doză de încărcare de 10 mg/kg, urmată de administrarea i.v. sau i.m. a unei doze de întreținere de 5 mg/kg/zi. *Trebuie subliniat că poate fi indicată și administrarea profilactică de fenobarbital sau fenitoin i.v.* (pentru fenobarbital vezi mai sus, fenitoina doză de încărcare i.v. 10 mg/kg, urmată de o doză de întreținere i.v. sau p.o. de 5—8 mg/kg/zi), *în scopul obținerii unui efect protector neuronal**. De asemenea, trebuie avută în vedere constatarea referitoare la frecvența convulsiilor recurente ca sechele ale encefalopatiei hipoxice și potențialul acestora de a accentua leziunile cerebrale inițiale. Dacă bolnavul are o recuperare neurologică integrală, fără convulsii și cu trasee EEG normale, medicamentele anticonvulsivante pot fi întrerupte progresiv ;

• limitarea aportului parenteral de lichide la 2/3 din necesarul de bază, în primele 3—4 zile de evoluție a comei din encefalopatia hipoxică, pentru combaterea tendinței de apariție a ECA (exceptînd însă situațiile asociate cu hipotensiune arterială, stare de șoc !) ;

• combaterea prin mijloace fizice a hipertermiei.

4 2.1.2. MĂSURI GENERALE DE ÎNGRIJIRE

Constau în :

• asigurarea libertății căii aeriene și combaterea hipoxiei (aspirația secrețiilor în condiții de asepsie riguroasă, combaterea hipostazei pulmonare, administrare de oxigen pentru menținerea $Pa\,O_2 \simeq 150$ mmHg) ;

• menținerea stării de nutriție (în comele prelungite nutriție enterală continuă sau gastrostomie) ;

• îngrijirea tegumentelor ;

• asigurarea evacuării normale și a sterilității urinii, măsuri de igienă în caz de incontinență de materii fecale ;

• măsuri de reeducare motorie precoce**.

Particularități de evoluție și prognostic. Sechelele encefalopatiei hipoxice sînt în funcție de gravitatea hipoxiei.

Hipoxia ușoară, obișnuit nu lasă sechele sau poate fi urmată de „minimal brain damage" (leziune cerebrală minimă), după episoade hipoxice ușoare, în special acele apărute perinatal sau precoce, la vîrsta de sugar.

Hipoxia moderată, dacă se dezvoltă lent, poate beneficia de o vindecare neurologică bună, în special la nou-născut. Dacă survine în afara perioadei neonatale, coma poate fi urmată de o aparentă ameliorare de 1—10 zile, urmată de deteriorare progresivă și alterare mentală și/sau neurologică definitivă.

---

* Pentru efectul protector al anesteziei cu pentobarbital sau thiopental vezi cap 4.3.2.4, vol. I.

** Spasticitatea este o altă sechelă redutabilă a encefalopatiei hipoxice.

Scanned with OKEN Scanner

Hipoxia severă se manifestă, în general, prin sechele neuropsihice grave, care se instalează după o perioadă de latență de cîteva săptămîni sau luni. Sechelele cele mai frecvente sînt : întîrzierea psihomotorie, microcefalia, spasticitatea, uneori coreoatetoză sau ataxie și, îndeosebi, convulsii recurente (epilepsie).

Semne de prognostic prost în coma hipoxică sînt semnele de compresiune a trunchiului cerebral, datorită edemului cerebral : prezența de respirații lente, neregulate, neregularități de ritm cardiac, absența reflexelor oculocefalice, oculovestibulare și ciliospinale, pupilele midriatice și fixe, flaciditate musculară și absența ROT dar cu reflex cutanat plantar în extensie bilateral. În acest caz, prognosticul este defavorabil, atît *„quo ad vitam"*, cît și în ceea ce privește situația funcțională neurologică ulterioară.

4.2.2. COMELE PRIN ISCHEMIE CEREBRALĂ DIFUZĂ ȘI/SAU MULTIFOCALĂ

Dintre multiplele cauze posibile ale suferinței cerebrale prin ischemie cerebrală difuză, se va discuta în cele ce urmează doar trei entități care sînt cauze importante de manifestări neurologice — inclusiv starea comatoasă — în practica pediatrică : status-ul postresuscitare cardiorespiratorie, CID și purpura trombocitopenică trombotică (PTT, sindromul Moschowitz-Singer-Symmers, microangiopatia trombotică diseminată).

4.2.2.1. COMA CE URMEAZĂ RESUSCITĂRII STOPULUI CARDIORESPIRATOR

Bazele fiziopatologice ale terapiei. Leziunile cerebrale care apar secundar stopului cardiorespirator pot fi severe ; prognosticul vital și funcțional depind de :

— severitatea și durata ischemiei/anoxiei cerebrale ;

— rapiditatea și calitatea resuscitării cardiopulmonare de urgență ;

— precocitatea și calitatea terapiei intensive postresuscitare, avînd ca adresă specială homeostaziile cerebrale.

Terapia intensivă postresuscitare poate influența modificările secundare care apar la nivelul tuturor sistemelor și organelor vitale după reluarea perfuziei și oxigenării în stopul cardiorespirator reanimat. Cel mai important component al *bolii postresuscitare* îl reprezintă *alterarea multifocală a reperfuziei cerebrale ;* unii neuroni pot astfel să-și reia funcția chiar după 30—60 minute de oprire circulatorie ! (Hossmann, citat de 19)

Suferința ce urmează resuscitării stopului cardiorespirator produce, de obicei, suferințe multisistemice interesînd și variate sisteme de organe extracerebrale ; este clar în prezent că insuficiența acestora influențează nefavorabil creierul (hipotensiunea arterială sistemică, hipoxemia, hipercarbia, hipertermia, durerea, stress-ul, aritmiile cardiace, insuficiența hepatică și renală, infecția sistemică ș.a.). Aceste perturbări se adaugă insultei neurologice, înrăutățesc edemul și ischemia cerebrală, agravează deficitul neurologic (Safar, 19). *Chiar și fără aceste complicații, ischemia globală cu reperfuzie după 5—7 minute are ca rezultat necroza neuronală multifocală.*

Reperfuzia cerebrală provoacă vasoplegie tranzitorie, hipermetabolism focal și acidoză tisulară, eliberarea de radicali chimici tisulari care tind să lezeze membrana neuronală ; se produc, de asemenea, grade variate de edem intra- și extracerebral (Safar, 19). Probabil că toate sis-

Scanned with OKEN Scanner

temele și organele vitale suferă ca urmare a modificărilor postresuscitare cardiorespiratorie*.

Sindromul de insuficiență organică multiplă postresuscitare include :

— acidoză metabolică prelungită ;

— suferință miocardică (cu debit cardiac scăzut !) ;

— CID ;

— insuficiență renală și hepatică avînd drept consecințe „autointoxicarea" bolnavului ;

— ECA și necroze neuronale multifocale.

Situația bolnavului poate fi *agravată* de unele *complicații ale resuscitării cardiorespiratorii :*

— sindromul de aspirație ;

— fracturile costale postresuscitare ;

— edemul pulmonar acut ;

— plămînul de șoc (datorat hipoperfuziei pulmonare progresive, traumatismului și/sau infecției sistemice).

Atitudinea terapeutică

I. *Măsuri de susținere respiratorie și cardiovasculară în perioada postresuscitare imediată*

Au ca scop prevenirea șocului și complicațiilor acestora : artimiile cardiace „amenințătoare de viață", plămînul de șoc, insuficiența renală acută.

A. *Măsuri imediate.* Prevenirea hipoperfuziei tisulare multisistemice, normalizarea presiunii arteriale, presiunii venoase centrale, debitului cardiac și microcirculației :

1) restabilirea volumului sanguin circulant (terapie de substituție volemică cu înlocuitori de plasmă, serumalbumină umană săracă în NaCl, soluții polielectrolitice Ringer-lactat și Ringer-bicarbonat, precum și altele) ;

2) restabilirea funcției de pompă a cordului (agenți inotrop pozitivi : Dopamină în perfuzie endovenoasă „titrată", 9) ;

3) restabilirea presiunii arteriale (terapia vasoactivă ; temporar agenți α-mimetici** și, în special, agenți β-mimetici, vasodilatatori : Isoproterenol în perfuzie endovenoasă, „titrată", 9).

Menținerea fluxului urinar la valori $> 0{,}3$ ml/kg/oră (Manitol, furosemid, după restabilirea volumului sanguin circulant și presiunii arteriale medii).

Menținerea și optimizarea PaO_2, $PaCO_2$, pH_{act}, BE :

1) administrare de O_2 FiO_2 100% → 50% ;

2) ventilație asistată sau controlată ;

3) terapie alcalinizantă (vezi cap. 4.3.1.4, vol. I).

Monitorizarea constantelor vitale (vezi vol. I, cap. 4.1).

---

* După un stop cardiorespirator reanimat, bolnavul suferă, obișnuit, efectele insuficiențelor organice multisistemice ore sau zile !

** Agravează hipoperfuzia tisulară !

Scanned with OKEN Scanner

B. *Măsuri adiționale*. Alimentație parenterală sau pe tub nazogastric (necesar caloric minim bazal, glucoză 10—20%, aminoacizi, vitamine, acizi grași esențiali).

Albumină 5% i.v. (restabilirea presiunii coloidosmotice a sîngelui).

Sînge, masă eritrocitară (cînd Ht $<$ 30%, Hb $>$ 7 g%).

Corticoizi în doze farmacologice (efect inotrop pozitiv, efecte β-mimetice la nivelul circulației periferice).

Dextran 40 în perfuzie endovenoasă (terapie reologică, vizează ameliorarea microcirculației).

Heparinoterapie (prevenirea CID).

Hemodializă sau dializă peritoneală (în caz de insuficiență renală acută care nu răspunde la doze mari de furosemid i.v.).

Monitorizarea bolnavului pentru infecții ; tratamentul adecvat al acestora.

II. *Măsuri de resuscitare cerebrală (în perioada postresuscitare cardiorespiratorie tardivă)*

A. *Măsuri imediate. Menținerea și corectarea homeostaziilor extracerebrale :*

- presiunea arterială (o scurtă perioadă de HTA — presiunea arterială medie $\simeq$ 100—120 mmHg — obișnuit realizată ca urmare a administrării adrenalinei în resuscitarea cardiorespiratorie, poate duce la depășirea *sludging*-ului inițial și stazei în microcirculația cerebrală în cursul reperfuziei) ;
- funcția respiratorie (intubația, ventilația mecanică, eventual blocadă neuromusculară parțială cu agenți *curara-like* : Pavulon i.v., facilitează imobilizarea bolnavului și controlul presiunii arteriale și gazelor sanguine și are efecte favorabile asupra perturbărilor cerebrale* ;
- tratamentul SRE și convulsiilor (vezi cap. 4.2.11.) ;
- hiperventilație moderată (ventilație controlată, $PaCO_2$ = 25 mmHg, PaO_2 100—150 mmHg în condițiile administrării de O_2 Fi O_2 50%, are efecte favorabile în edemul cerebral (vezi și cap. 4.2.9.4.C.) ;
- echilibrul termic (combaterea hipotermiei prin mijloace fizice) ;
- menținerea în limite normale a principalelor constante homeostazice extracerebrale :

— hematocritul : 30—35% ;
— electroliții (ionograma serică normală) ;
— presiunea coloid osmotică ($>$ 15 torr, albuminemia $>$ 3 g/dl) ;
— osmolaritatea serului (280—300 mOsm/l) ;
— glicemia (100—150 mg/dl) ;
— hidratarea (administrare de lichide — NaCl 0,25—0,5% în glucoză 5—10% în apă distilată, 35—50 ml/kg/zi la copilul mare, 100 ml/kg/zi la sugar) ;
— pH-ul sanguin (7,30—7,60 ; alcaloza ușoară combate ECA prin scăderea volumului sanguin cerebral) ;

---

* Combate acidoza cerebrală, scade PIC prin scăderea volumului sanguin cerebral, conectează sîngele din zonele cerebrale sănătoase, reactive, cu zonele lezate cu autoreglare absentă a fluxului sanguin cerebral (19).

Scanned with OKEN Scanner

• administrarea de corticoizi pentru prevenirea ECA (vezi cap. 4.2.9.4.C).

2. *Măsuri care se adresează homeostaziilor cerebrale :*

— monitorizarea presiunii intracraniene ;

— tratamentul hipertensiunii intracraniene (vezi și cap. 4.2.9.4.) ;

— monitorizarea EEG (obișnuită, computerizată, potențiale evocate) ;

— monitorizarea funcțiilor neurologice (vezi și cap. 3.4.1.3.).

B. *Măsuri opționale* (nestandardizate) :

— monitorizarea fluxului sanguin cerebral și a metabolismului cerebral (determinări în sîngele venos recoltat din jugulară sau LCR*) ;

— administrarea profilactică de barbiturice i.v. în doze anesteziante** (vezi și vol. I, cap. 4.3.2.4) ;

— hipotermie moderată, controlată, pe termen scurt (temperatura centrală 30—32°C, durata : 3—12 ore, cît mai aproape de accidentul anoxic ; trecere progresivă la normotermie ; relaxare musculară ; combaterea frisonului, vasoconstricției și hipermetabolismului cu clorpromazină sau prin utilizarea anesteziei generale cu barbiturice) ;

— glucoză hipertonă i.v. ± insulină și ATP ;

— utilizarea unor medicamente experimentale (blocanții radicalilor liberi tisulari, blocanții de Ca care nu exercită efecte hipotensoare ș.a.).

C. *Evaluarea profunzimii comei și stabilirea prognosticului pe termen lung* (vezi cap. 5.1.).

4.2.2.2. ENCEFALOPATIA ÎN CADRUL CID

I. *Monitorizarea bolnavului*

— examen clinic repetat al sediilor posibile de sîngerare (piele, sediile injecțiilor i.m., i.v., recoltărilor pentru examene de laborator, sediile cateterismelor endovenoase, tractul gastrointestinal, tractul urinar, nazofaringe, fundul de ochi***) ;

— hematocritul (la 6—12 ore interval) ;

— frotiul de sînge periferic (zilnic, pentru aprecierea calitativă a numărului de trombocite și a prezenței fragmentelor de hematii) ;

— numărătoarea de trombocite (zilnic) ;

— timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, fibrinogenul, produșii de degradare ai fibrinogenului (zilnic) ;

— dozarea factorilor de coagulare specifici (numai cînd este indicat) ;

— grupul sanguin, compatibilitatea ;

— examenele bacteriologice (zilnic, dacă se suspicionează o cauză infecțioasă) ;

— EEG și constantele neurologice (la 3—6 ore).

---

* Constante metabolice normale în LCR (Safar, 19) : pH=7,3 ; lactat : 1,5—2 μmol/ml sau 14—18 mg/dl ; se mai urmăresc : concentrația AMP_c, activitatea unor enzime : CPK, GOT, LDH.

** Pentobarbital, concentrații serice eficiente ≃ 4 mg/dl.

*** Hemoragii retiniene : semn de prognostic nefavorabil !

Scanned with OKEN Scanner

II. *Măsuri terapeutice*

A. *Terapia suportivă de ordin general* (vezi și vol. I, cap. 4.2.).

B. *Terapia de substituție a factorilor de hemostază* consumați în cadrul CID* :

— concentrate plachetare (1 u = 10—20 ml/5—10 kg, repetat la 12—24 ore, cînd este necesar) ;

— plasmă proaspătă, 10—15 ml/kg, repetat la 12—24 ore (corectează deficitele de fibrinogen, timpul de protrombină, factorul V, factorul VIII ș.a., conține antitrombină care este anticoagulantul natural) ;

— sînge (sînge proaspăt sau masă eritrocitară pentru menținerea normală a hematocritului) ;

— vitamina K_1 1—5 mg i.v., în caz de suspiciune de carență.

C. *Terapie anticoagulantă*** . 1. În perfuzie endovenoasă : heparină 50 u.i./kg doză de încărcare, urmată de perfuzia a 10—20 u.i./kg/oră.

2. Intravenos : 50—100 u.i. heparină la 4—6 ore.

4.2.2.3. COMA DIN PURPURA TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ

Purpura trombocitopenică trombotică (PTT, sindromul Moschowitz-Singer-Symmers, microangiopatia trombotică diseminată) are constant manifestări neurologice : alterarea stării de conștiență, progresiv, pînă la comă, convulsii tonico-clonice generalizate, semne de deficit neurologic focal. Substratul anatomopatologic al manifestărilor neurologice îl constituie o vascularită difuză la nivelul arteriolelor terminale și capilarelor cerebrale (și extracerebrale) și prezența de leziuni trombotice difuze și generalizate în substanța cenușie. Se crede că starea de comă se datorește ischemiei cerebrale difuze, multifocale.

Tratamentul constă în :

— măsuri de resuscitare nespecifică, ca în cazul oricărui bolnav comatos ;

— tratament anticoagulant și substitutiv ca în CID ;

— utilizarea substanțelor antiagregante plachetare (aspirină și dipiridamol).

Cu toate măsurile de terapie intensivă, evoluția este severă, spre deces (30% din cazuri decedează în primele 6 săptămîni de la debut, iar în restul cazurilor evoluția este subacută sau cronică).

4.2.3. COMELE PRIN DEFICITELE DE SUBSTRATURI ENERGETICE CEREBRALE ȘI/SAU COFACTORI ENZIMATICI AI METABOLISMULUI CEREBRAL

4.2.3.1. TRATAMENTUL HIPOGLICEMIEI ÎN PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Tratamentul se instituie de urgență. Se administrează glucoză hipertonă [1—2 ml/kg din soluție 50% (Cornblath) sau 2—3 ml/kg din soluție 30%] pe cale i.v. ; se continuă cu glucoză 10% în cantități adecvate vîrstei

* La nou-născut exsanguinotransfuzie cu sînge proaspăt, care previne riscul supraîncărcării cardiovasculare.

** Sub monitorizare adecvată a constantelor de hemostază ale bolnavului !

și greutății. Hipoglicemia simptomatică trebuie tratată prin administrare i.v. deoarece administrarea peroralã s-a dovedit lipsită de valoare, exceptînd cazul cînd este asociată cu terapie hormonală (glucagon sau cortizol). Deoarece nu se cunoaște totul despre efectele acestor hormoni la nou-născut, este mai înțelept și mai prudent să folosim doar glucoză pe cale i.v.

Administrarea de fructoză i.v., ca și de galactoză hipertonă i.v. nu este recomandabilă, deoarece nu sînt utilizabile ca substrat energetic de creier ; ele trebuie să fie convertite de ficat în glucoză, înainte de a putea fi utilizate de creier.

Odată tratamentul început, se controlează valorile glicemiei la 3—6—8 ore interval și se ajustează aportul de glucoză, cînd valorile glicemiei depășesc cifra de 30 mg%.

Dacă valorile glicemiei se mențin în limite normale, cantitatea și concentrația soluției de glucoză administrate i.v. sînt reduse progresiv, în decurs de 24—48 de ore ; în felul acesta se previne o recădere a hipoglicemiei.

Dacă valorile glicemiei rămîn scăzute (30 mg%) se va administra, pe lîngă glucoză, i.v. și prednison, 1 mg/kg/zi.

Îndată ce copilul a devenit asimptomatic și treaz, se începe alimentația orală ; la început se administrează 1—2 prînzuri de glucoză în apă, apoi se trece la laptele pe care copilul îl utiliza anterior.

Cît privește *hipoglicemia asimptomatică*, aceasta necesită un tratament preventiv sistematic. Prima problemă este evidențierea hipoglicemiei asimptomatice. În acest scop, la nou-născuții cu risc crescut de hipoglicemie (tabelul 50) se indică, în primele 3 zile de viață, controlul sistematic al glicemiei prin Dextrostix, completat la nevoie cu dozarea glicemiei.

Tabelul 50

Nou-născuți cu risc crescut de hipoglicemie
(după J. C. Gabilan, 68)

Hipotrofie fetală idiopatică sau secundară unei patologii materne sau placentare
Prematuritate (izolată sau asociată cu hipotrofie fetală)
Postmaturitate
Hipertrofie fetală (cu sau fără stare diabetică maternă cunoscută)
Nou-născut din mame diabetice
Incompatibilitate Rh severă
Suferință fetală, detresă respiratorie, hipotermie, infecții (asociate frecvent cu stările patologice precedente).

Protocolul de tratament este indicat în tabelul 51.

Tabelul 51

Nou-născuți cu risc crescut de hipoglicemie. Atitudine terapeutică

Tratament preventiv sistematic

- debut precoce al alimentației (după 3—6 ore de viață) ; 8 mese/24 ore, date cu biberonul sau prin gavaj (dacă copilul acceptă) ;
- alimentația prin gastrocliză continuă (dacă greutatea nou-născutului este sub 2 000 g) ;
- aport suplimentar în glucoză, maltoză sau zaharoză (1—2%).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 51 (continuare).

Depistarea sistematică a hipoglicemiei

Dextrostix (la 3 ore interval), înainte de mese, timp de 3 zile :
- — dacă testul arată o cifră a glucozemiei sub 0,45 g/l se va efectua dozarea glicemiei ;
- — dacă glicemia este între 0,20—0,30 g/l, dar nesimptomatică, se indică aport suplimentar *per os* în glucoză, maltoză sau zaharoză (2—3%), gastrocliză continuă sistematică ;
- — dacă glicemia este sub 0,20 g/l între a 3-a și a 6-a oră de viață și este simptomatică sau dacă glicemia se menține sub 0,30 g/l sub tratament pe cale orală, cu glucoză, între 12 și 24 ore de viață se recomandă :
  - perfuzie cu glucoză utilizînd artera ombilicală sau calea i.v. periferică ;
  - doze : 0,25 g/kg/oră ; debit regulat ;
  - aport total maxim în apă (perfuzie + alimentație) în ml/kg/24 ore ;

Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Ziua 6	Ziua 7	Ziua 8
60—80	80—100	100—120	120	140	160	180	200

- se vor supraveghea greutatea și diureza ;
- aport digestiv maxim în glucide (lactoză, glucoză, maltoză, zaharoză, dextrine) în g/kg/24 h ;

Ziua 1—5	Ziua 5—10
5—10	10—15

- dacă glicemia se normalizează sub tratament se indică scăderea cantităților perfuzate, creșterea aportului pe cale orală și în final oprirea perfuziei i.v.

Unele forme rare de hipoglicemie neonatală, persistente sau recidivante, cu etiologie comună cu hipoglicemia copilului mare (tabelul 52) impun următoarea atitudine terapeutică (tabelul 53).

Tabelul 52

Cauze rare de hipoglicemie neonatală
(după J. C. Gabilan, 68)

Cauze metabolice

Glicogenoza prin deficit în glucozo-6-fosfatază
Deficit în fructoză, 1,6-difosfatază
Intoleranță la galactoză sau fructoză

Cauze endocrine

Insuficiență antehipofizară malformativă : displazia septooptică
Deficit în hormonul de creștere (sporadic sau familial)

Hipoglicemii intratabile

Hiperinsulinism pancreatic

Hiperplazie beta-langerhansiană, adenom beta-langerhansian, adenomatoză beta-langerhansiană
Sindrom Beckwith-Wiedemann

Hipoglicemii neclasificabile

— cu sau fără hiperinsulinism
— fără anomalie beta-langerhansiană decelabilă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 53

Atitudinea terapeutică în hipoglicemia neonatală severă și persistentă
(după J. C. Gabilan, 68)

Persistența sau recidiva hipoglicemiei cu tot tratamentul efectuat (vezi tabelul 51)
- dozajul insulinemiei în perioada de hipoglicemie (testul cu Dextrostix — sub 0,45 g/l: glicemie + insulinemie)
- tratament:
  - hidrocortizon (acetat, i.m., hemisuccinat, i.v.) 10 mg/kg/24 ore sau ACTH 4 u./12 h;
  - perfuzie de glucoză cu debit de 0,75—1 g/kg/oră; dacă este necesar se face perfuzie centrală prin vena cavă superioară, după denudarea venei jugulare;
  - gastrocliză continuă. Glucide: 15—20 g/kg/24 ore (lactoză 1/3; maltoză, dextrină 1/3; zaharoză 1/3). Risc de diaree acidă dacă glucidele depășesc 20—25 g/kg/24 ore.

Corectarea hipoglicemiei
- oprirea perfuziei după 48 h minimum;
- oprirea corticoterapiei după 4 zile minimum.

În caz de eșec
- diazoxid: (7,5—15 mg/kg/24 ore (supraveghere: greutate, diureză, hemogramă);
- și/sau glucagon/zinc: 1/4 mg/12 ore.

Hipoglicemie persistentă (a 14-a — a 21-a zi)
- efectuarea testului la glucagon și/sau testul hiperglicemiei venoase (glicemie, insulinemie);
- exploatare pancreatică: exereza adenomului sau pancreatectomie parțială (80%).

Prognosticul hipoglicemiei neonatale, simptomatice sau asimptomatice, este grevat de sechele neurologice. Riscul de encefalopatie hipoglicemică cu sechele definitive este major în condițiile hipoglicemiei grave, simptomatice, care a durat mai mult de 6 ore și sechelele par constante după 24 de ore (mergînd de la simpla întîrziere a achizițiilor psihomotorii, urmată de instabilitate, hiperkinezie, tulburări de caracter și dificultăți școlare, la tabloul de encefalopatie gravă asociind microcefalia cu dilatație ventriculară, paralizie cerebrală și debilitate mintală profundă, convulsii).

4.2.3.2. TRATAMENTUL HIPOGLICEMIILOR LA COPILUL MARE

A. *Hiperinsulinismul.* Tratamentul accidentelor majore de hipoglicemie constă în injecția administrată imediat de 0,5—1 mg de glucagon, subcutanat, asociată cu aport de glucide pe cale orală și controlul glicemiei la intervale regulate (4—6 ore), în raport cu riscul de reșută hipoglicemică poststimulativă.

Tratamentul de fond include utilizarea de lungă durată a corticoizilor; în general răspunsul este mediocru. Diazoxidul, în doză de 10—15 mg/kg/zi, are efecte inconstante. Întrucît tratamentul medical nu este eficient, se indică explorarea pancreasului pe cale chirurgicală. Dacă nu se găsește o tumoare, se indică pancreatectomie (80% din pancreas este extirpat); un număr important de cazuri beneficiază de acest tratament. În continuare, tratamentul dietetic, diazoxidul și/sau glucocorticoizii previn consecințele hipoglicemiei cronice. Dacă hipoglicemia nu poate fi controlată, se reintervine chirurgical, îndepărtînd ce a mai rămas din pancreas.

B. *Hipoglicemia cetotică.* Administrarea de glucoză suprimă în decurs de 1—2 ore toate manifestările clinice. Glucagonul este fără efect în cursul crizelor (absența răspunsului hiperglicemic cu cetoză). Administrarea de cortizon previne crizele.

Scanned with OKEN Scanner

Preventiv se recomandă administrarea de glucoză *per os*, în fiecare dimineață, la scularea din somn, și ori de cîte ori copilul se află în stare de „alarmă" (post, efort fizic, febră, tulburări gastrointestinale).

Familia va fi instruită în ceea ce privește administrarea sistematică a zahărului și controlul periodic al glicemiei prin Dextrostix.

C. *Hipoglicemiile din deficiențele enzimatice hepatice.*

1. *Bolile de stocaj glicogenic.*

a) *Deficitul de glucozo-6-fosfatază* (tipul I de policorie glicogenică). Deoarece hidroliza glucozei-6-fosfat este sursa finală de producere a glucozei prin acțiunea glucozo-6-fosfatazei, rezultatul deficienței enzimatice este hipoglicemia severă asociată cu cetoză marcată și acidoză lactică.

Tratamentul simptomatic al hipoglicemiei trebuie efectuat imediat în raport cu riscul de complicații neurologice. În caz de accidente minore se indică administrarea imediată, pe cale orală, de zahăr (soluții zaharate sau bucăți de zahăr care vor fi sfărîmate în dinți), apoi o alimentație predominant glucidică timp de 24 de ore.

În caz de tulburări majore (convulsii, comă) se indică administrarea pe cale i.v., cu seringa, de glucoză 0,5—1 g/kg sub formă de ser glucozat cu un debit de glucoză scăzut progresiv : 1 ; 0,75 ; 0,50 ; 0,25 g/kg, pe o perioadă de minimum 24 de ore (ca regulă generală 48 de ore sau mai mult, în raport cu riscul de reșută) ; simultan și în continuarea perfuziei i.v. se indică aport glucidic per-oral.

Glucagonul, glucocorticoizii, tiroxina, epinefrina și androgenii au dat rezultate mediocre. Diazoxidul a fost utilizat cu rezultate satisfăcătoare. În dietă, glucidele vor fi reprezentate prin amidon, maltoză și glucoză. Proteinele vor fi date în cantități mici (2,5—3 g/kg/zi), deoarece în concentrații mai mari predispun la acidoză lactică. 60% din valoarea calorică va fi reprezentată de hidrocarbonate, 15% de proteine și restul de grăsimi. La pacienții cu acidoză lactică persistentă se administrează bicarbonat de sodiu *per os*, 2—3 mEq/kg/zi. La unii bolnavi s-au efectuat șunturi portocave, în scopul devierii sîngelui portal, cu debit bogat în glucoză, în circulația sistemică.

b) *Deficitul de amilo-1,6-glucozidază* (tipul III de policorie glicogenică). În absența enzimei, degradarea glicogenului nu se mai face în mod normal și, consecutiv, se acumulează limitdextrine. Deoarece sistemul enzimelor gluconeogenice este intact, hipoglicemia simptomatică spontană este mult mai puțin comună decît în tipul I de glicogenoză. Hipoglicemia și cetonuria apar în cursul perioadelor de restricție calorică sau al infecțiilor intercurente. Spre deosebire de tipul I de glicogenoză, perfuzia de galactoză, fructoză sau alanină produce răspunsuri glicemice normale, fără o creștere concomitentă de lactați în sînge.

c) *Deficiențe ale sistemului fosforilazelor*. Tabloul clinic este similar cu cel din tipul I de policorie glicogenică.

2. *Tulburări ale gluconeogenezei.* a) *Deficitul de fructoză-1,6-difosfatază*. În această entitate simptomele sînt similare cu cele din tipul I de glicogenoză ; totuși depozitarea excesivă de glicogen în ficat nu apare, deoarece în această entitate calea glicogenolitică este intactă. Hepatomegalia este secundară depozitării de lipide, dar studiul funcțiilor hepatice este în general normal. Hipoglicemia, acidoza lactică, cetoacidoza, hiperlipemia și hiperuricemia au aceeași patogenie ca în deficitul în glucoză-6-

Scanned with OKEN Scanner

fosfatază. Deoarece sistemul glicogenolitic este intact, administrarea de glucagon produce un răspuns hiperglicemic imediat postprandial, dar nu după un post scurt.

Tratamentul constă în perfuzie i.v. de glucoză și o dietă ce conține 56% glucide (glucoză, maltoză, lactoză), 12% proteine și 32% grăsimi.

b) *Deficitul de piruvat carboxilază* (encefalomielopatia necrozantă subacută Leigh). Tabloul clinic este caracterizat printr-o encefalopatie progresivă, cu evoluție fatală spre vîrsta de 4 ani. Biologic se notează : acidoză, lactacidemie, piruvicemie, hiperalaninemie, hipoglicemie. Activitatea piruvat carboxilazei în ficat este absentă. În mod normal, enzima transformă acidul piruvic în acid oxalacetic, care poate apoi să fie oxidat în ciclul acidului citric, fie să participe în neoglucogeneză. S-a postulat că scăderea sau absența activității enzimei ar fi o consecință a bolii și nu cauza sa. Diagnosticul definitiv al bolii se stabilește postmortem (necroză simetrică a ganglionilor cenușii bazali și a trunchiului cerebral). Recent s-a descris efectul favorabil al vitaminei B_1 în această boală.

3. *Alte deficiențe enzimatice.* a) *Deficitul de glicogen sintetază.* Tulburarea de bază este incapacitatea de a sintetiza glicogenul în concentrații adecvate. Clinic, se notează semne severe de hipoglicemie după o perioadă de post ; somnolența, vărsăturile, convulsiile și retardul psihic sînt frecvent constatate.

Biopsia ficatului evidențiază încărcare grasă și o anormală scădere a conținutului în glicogen (sub 0,5% de țesut proaspăt). Prognosticul este sever. Tratamentul constă în corectarea hipoglicemiei prin administrare de glucoză i.v. în criză, evitarea postului și administrare de glucide, dimineața după trezirea din somn.

b) *Deficitul de galactoză-1-P-uridiltransferază* (galactozemia congenitală). Boala se caracterizează prin incapacitatea metabolizării galactozei. Transformarea galactozei se face în ficat, prin fosforilarea galactozei în două etape. În prima etapă, galactoza este transformată în galactoză-1-P sub acțiunea galactokinazei ; în etapa a doua, galactoza-1-P este transformată în glucoză-1-P, sub acțiunea galactozo-1-P-uridiltransferazei. Acumularea de galactoză-1-P în organism determină manifestări hepatice (hepatomegalie, icter, ciroză), manifestări neurologice (retard psihomotor, convulsii hipoglicemice), manifestări oculare (cataractă), manifestări renale (sindrom tubular : aminoacidurie, acidoză hipercloremică, cu sau fără hipokaliemie), manifestări digestive (diaree, vărsături), întîrziere în dezvoltarea staturoponderală.

Biologic se constată : hipergalactozemie, galactozurie, hipoglicemie, manifestări ale suferinței hepatice, semne de insuficiență tubulară.

Tratamentul constă în excluderea totală a galactozei și a precursorilor săi din regimul alimentar.

c) *Deficitul de fructoză-1-P-aldolază* (intoleranța ereditară la fructoză). Tabloul clinic se caracterizează prin :

— manifestări acute : atacuri de hipoglicemie traduse prin accidente ușoare (somnolență, transpirații, paloare, lipotimii, vărsături) și accidente majore (comă, convulsii, colaps vascular cu cianoză, hipotensiune arterială, extremități reci) ;

— manifestări cronice : vărsături cronice, hipotrofie staturoponderală, hepatomegalie (cu evoluție spre ciroză), convulsii hipoglicemice ;

Scanned with OKEN Scanner

— aversiune față de dulciuri ;
— absența cariilor dentare.

Biologic, se notează : fructozemie, fructozurie, hipoglicemie, semne de insuficiență hepatică, semne de insuficiență tubulară.

Hipoglicemia urmează ingestiei de fructoză, ca un rezultat al acumulării de fructoză-1-P care inhibă sistemul fosforilazei și gluconeogeneza la nivelul fructozo-1,6-di-P aldolază.

Tratamentul constă în excluderea din alimentație a fructozei și a precursorilor săi (zaharoza, sorbitolul și inulina).

4.2.3.3. DEFICITELE DE COFACTORI ENZIMATICI AI METABOLISMULUI CEREBRAL

A. *Tratamentul encefalopatiei prin deficit de vitamină* B_1. Doza zilnică terapeutică de vitamină B_1 la sugar și copilul mic este de 10—25 mg/zi, iar la copilul mare de 50—100 mg/zi. Administrarea este orală, exceptînd cazurile în care absorbția intestinală este perturbată.

În cazul asocierii la encefalopatia prin deficit de vitamină B_1 a manifestărilor de insuficiență cardiacă, administrarea intramusculară sau intravenoasă a vitaminei B_1 în dozele de mai sus duce la o ameliorare dramatică a tabloului într-un interval de timp scurt (2—3 ore).

Pentru vindecarea manifestărilor neurologice este nevoie de un tratament de cîteva luni. De subliniat că există, deseori, deficite asociate ale altor vitamine din grupul B, necesitînd suplimentare vitaminică corespunzătoare.

B. *Tratamentul deficitului de niacină.* Manifestările neurologice ale deficitului de niacină necesită următoarele măsuri terapeutice :

- dietă echilibrată, bogată în proteine animale care constituie surse nutriționale bune de niacină ;
- administrarea medicamentoasă de niacină, 50—300 mg/zi p.o. sau 50—100 mg/zi i.v./s.c. în cazuri severe, cu diaree importantă, care afectează absorbția intestinală a vitaminei ;
- suplimentarea aporturilor tuturor vitaminelor din complexul B și administrarea de transfuzii de masă eritrocitară și feroterapie în caz de anemie hipocromă asociată.

C. *Tratamentul deficitului de vitamină* B_6. Constă în administrarea de vitamină B_6 2—10 mg/zi i.m. sau 10—100 mg/zi p.o. pînă la dispariția semnelor de carență. Convulsiile piridoxinodependente necesită administrarea de doze mari de vitamină B_6 (100 mg/zi i.m., manifestările convulsivante cedînd, obișnuit, rapid), urmată de administrarea prelungită de doze de 25 mg/zi, p.o.

D. *Tratamentul deficitului de vitamină* B_{12}. Manifestările neurologice severe apar la copiii cu anomalii de utilizare a vitaminei B_{12}, ca urmare a unor erori congenitale de metabolism. De exemplu, în tulburarea conversiei intracelulare a vitaminei B_{12} la adenozin-cobalamină, debutul este foarte precoce, la manifestările clasice de deficit vitaminic — anemie macrocitară megaloblastică, manifestări neurologice — adăugîndu-se acidocetoză severă din primele luni de viață, hipoglicemie, hiperglicinemie, aciduria metil-malonică. Tratamentul se face cu doze mari de vitamină B_{12}, 1 mg/zi p.o. sau i.m., prelungit, după principiile expuse la bolile congenitale de metabolism (vezi terapia megavitaminică, pag. 219).

Scanned with OKEN Scanner

4.2.4. COMELE PRIN DISFUNCȚII ALE ORGANELOR EXTRACEREBRALE NEENDOCRINE

4.2.4.1. TRATAMENTUL COMEI HEPATICE

A. *Monitorizarea bolnavului în coma din insuficiența hepatică acută sau cronică.* Necesită urmărirea regulată a următorilor parametri :

a) *Parametri biochimici :* bilirubinemie, transaminaze (GOT/GPT), LDH, CPK, acizii grași liberi, timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină*, amoniemia**, profilul amino-acizilor sanguini ; presiunea gazelor sanguine*** și pH-ul*** sîngelui arterial.

b) *Parametri neurologici* (vezi tabelul 48).

c) *Parametri histopatologici* (puncția biopsie hepatică inițială și eventual repetată în insuficiența hepatică acută neasociată unei boli hepatice cronice).

d) *Examenele bacteriologice, imunologice și virusologice* în cazul suspiciunii unei etiologii infecțioase a insuficienței hepatice.

B. *Tratamentul specific.* Este complex, vizînd :

- terapia suportivă generală și hepatică, pentru a permite vindecarea proceselor patologice hepatice și regenerarea hepatică ;
- terapia perturbărilor biochimice specifice.

Măsurile terapeutice specifice sînt :

- întreruperea aportului proteic oral (cu reintroducerea progresivă a proteinelor în dietă, crescîndu-se aportul cu cîte 10 g/zi, îndată ce ameliorarea clinică o permite) ;
- administrarea de neomicină *per os,* pentru sterilizarea florei colice și reducerea amoniogenezei locale (100 mg/kg/zi, 5 zile, pe sondă endogastrică) și evacuarea conținutului colic (clisme cu soluție salină izotonă, lavaj colic) ;
- acidifierea mediului intestinal pentru scăderea absorbției NH_4^+ și a altor amine din intestin : lactuloză p.o. ; pentru scăderea „debitului" colic de amoniu și amine biogene se poate utiliza un inhibitor de urează (acidul acetohidroxamic) ;
- tratamentul cauzei precipitante în insuficiența hepatică cronică acutizată :
  — terapia sîngerărilor gastrointestinale**** ;

---

* Inițial, repetat la intervale de 12—36 ore pînă la obținerea ameliorării.

** Este preferabilă dozarea în sîngele arterial, inițial și apoi la 12—24 ore, pînă la dispariția manifestărilor neurologice.

*** Inițial și la fiecare 6—12 ore pînă la ieșirea bolnavului din starea comatoasă.

**** Constă în :
— echilibrare sanguină și hemodinamică de urgență ;
— vizualizarea sediului sîngerării prin endoscopie digestivă sau, eventual, angiografie selectivă ;
— repaus la pat, sedare, evacuarea sîngelui prin aspirație, antiacide ;
— purgative și neomicină pe tub endogastric ;
— hemostază prin introducere în stomac de apă cu gheață, pitresină 20 u./100 ml glucoză 5%, administrată i.v. în 20—40 minute ;
— tamponare cu sondă endogastrică cu balonet (sondă Sengstaken-Blakemore pediatrică) ;
— obliterarea chirurgicală a varicelor prin deschidere transtoracică a esofagului și fornixului gastric ;
— șunt portosistemic chirurgical pentru reducerea hipertensiunii portale și prevenirea recidivelor.

— tratamentul infecțiilor ;
— terapia insuficienței renale asociate ;
— întreruperea medicației sedative intempestiv administrate ;
— combaterea constipației ;
— îndepărtarea excesului de diuretice ;

• tratamentul edemului cerebral acut (vezi pag. 223—225) ;

• corectarea anomaliilor biochimice și homeostazice secundare insuficienței hepatice :

— administrarea de serumalbumină umană cu conținut redus de NaCl pentru a menține proteinele serice totale la valori de > 5 g% și albuminemia $> 2{,}5$ g% ;

— aportul factorilor de coagulare deficitari : plasmă proaspătă, vitamina K_1 intravenos, în doze de 0,5 mg/kg/zi, repetat timp de 2—3 zile sub controlul timpului de protrombină ;

— aport suplimentar de vitamine hidrosolubile ;

— menținerea glicemiei la valori de 100—150 mg% prin perfuzii endovenoase de soluții glucozate 10—15% ;

— menținerea balanței hidrice (lichide 75% din necesarul zilnic bazal, adică 1 500 ml/m^2/zi), electrolitice (cu atenție deosebită la aportul de K^+ și PO_4^{---}, dacă este posibil suplimentarea aportului oral de Zn : 5—10 mg/kg/zi) ;

— administrarea de soluții de aminoacizi parenteral, cînd aportul caloric concomitent este crescut (nutriție parenterală selectivă) ;

— tratamentul ascitei în bolile hepatice cronice (spironolactonă 5—8 mg/kg/zi în 2 prize p.o. și/sau — selectiv ! — diuretice saline : furosemid 1 mg/kg$\times$2 prize zilnice, în situații excepționale evacuarea prin puncționare) ;

• metodele de asistare artificială a ficatului au indicații în cazurile severe (sînt metode „eroice" de terapie) :

— exsanguinotransfuzia, „total body washing-out" ;

— perfuzie extracorporeală pe ficat de animal (porc, babuin), cu efecte discutabile și complicații semnificative ;

— hemodializă (îndeosebi în insuficiențele hepatice toxic-induse și în sindromul hepato-renal intratabil).

4.2.4.2. TRATAMENTUL ANOMALIILOR DE CONȘTIENȚĂ ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Vizează prevenirea și combaterea anomaliilor care se crede astăzi că participă la determinarea tulburărilor stării de conștiență :

• corectarea anomaliilor de osmolaritate (hipoosmolaritatea, „intoxicația cu apă"), electrolitice (hiponatremia/hiperkaliemia/hipocalcemia/hipermagneziemia) și acidobazice (acidoza metabolică) ale lichidului extracelular ;

• terapia hiperosmolară pentru combaterea ECA (Manitol sol. 10—20%, 0,5 g/kg în perfuzie endovenoasă lentă din cauza riscului de supraîncărcare cardiovasculară) ;

Scanned with OKEN Scanner

• tratamentul hipertensiunii arteriale și a altor suferințe extrarenale (ex. : insuficiențele multiorganice în intoxicațiile acute însoțite de insuficiență renală acută) ;

• eliminarea toxinelor dializabile și a toxicelor care au determinat insuficiența renală acută prin hemodializă sau dializă peritoneală iterativă.

4.2.4.3. TRATAMENTUL ANOMALIILOR DE CONȘTIENȚĂ DIN INSUFICIENȚA RESPIRATORIE ACUTĂ ȘI CRONICĂ

I. *În insuficiența respiratorie acută*

A. *Tratamentul etiologic.* Mijloacele de tratament etiologic în insuficiența respiratorie sînt foarte diferite, în funcție de natura afecțiunii cauzale (ex. : bronhopneumonie, criză de astm bronșic, stafilococie pleuropulmonară, corpi străini traheobronșici, malformații pulmonare la nounăscuți, poliomielită acută, cauze toxice sau de altă origine cu tulburări de control nervos al ventilației pulmonare etc.).

B. *Tratamentul „suportiv"* presupune menținerea echilibrului hidroelectrolitic, energetic, termic, precum și mijloacele uzuale de îngrijire și de igienă.

În ceea ce privește calea administrării nevoilor minime de apă, electroliți și calorii, alegerea acesteia se face în funcție de severitatea clinică a insuficienței respiratorii.

Ca principiu general, cu cît dispneea este mai intensă, starea bolnavului este mai gravă și senzoriul acestuia mai deprimat, cu atît calea orală de alimentare este mai contraindicată (apetitul este diminuat, alimentarea orală solicită bolnavului un efort suplimentar, iar deglutiția, uneori „incompetentă" permite aspirația alimentară traheobronșică). În aceste condiții, clinicianului i se cere să aprecieze oportunitatea suprimării aportului oral și asigurarea „nevoilor minime de întreținere" prin perfuzie endovenoasă. Aceasta din urmă prezintă și avantajul administrării endovenoase a unor medicamente, iar în cazul cateterizării unor vene mari permite prelevarea seriată de eșantioane de sînge, necesare urmăririi biologice a bolnavului.

C. *Mijloacele de tratament „patogenic"*. Acestea se referă la corectarea mecanismelor intermediare, prin care afecțiunea cauzală perturbă schimburile pulmonare de gaze.

1. *Tulburările controlului nervos-bulbar al respirației.* La un nounăscut cu depresie respiratorie, ca urmare a administrării de opiacee la mamă, se recomandă Nalorfin 0,1 mg/kg/doză (sau : Lorfan, Narcan).

Tratamentul edemului cerebral (cauză posibilă de depresie respiratorie) va fi discutat separat. Depresia respiratorie din intoxicația cu barbiturice, de exemplu, beneficiază de Ahypnon, doza fiind de 1 mg/kg.

Multe dintre analepticele respiratorii altădată utilizate, tind în prezent să fie părăsite. Dintre acestea păstrează însă indicație în depresiile respiratorii de origine central nervoasă cofeina și micorenul (9 mg/kg).

Dintre noile analeptice, a caror valoare este de asemenea controversată, sînt de menționat dietilamida acidului vanilic (Vandid, Etamivan), amifenazolul, pretcamida, doxapramul hidrocloric.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda suverană de tratament în insuficiența respiratorie prin depresia central nervoasă a ventilației pulmonare o reprezintă însă ventilația artificială.

2. *Tulburările de dinamică toracodiafragmatică* care perturbă „mecanica" ventilației pulmonare (polimielita, amiotonia congenitală, poliradiculonevrita etc.) beneficiază, de asemenea, electiv de ventilație mecanică.

3. *Obstrucția căilor aeriene* (superioare sau inferioare, difuză sau localizată, totală sau parțială) și care determină hipoventilație alveolară globală sau teritorială beneficiază de măsuri particulare și reprezintă unul din principalele obiective ale tratamentului.

a) *Obstrucția prin lichide* (stază de secreții, aspirare alimentară etc.) beneficiază de :

— poziția declivă „de securitate" a capului (20—30°) ;

— kineziterapie : tapotamente, vibrații, tuse artificială ;

— aspirarea secrețiilor (faringiană sau la bolnavul intubat, traheobronșică) ;

— nebulizarea diferitelor substanțe : tensioactive (propilenglicol 10%), mucolitice (noracetilcisteină, alfachemotripsina, tiomucaza, dezoxiribonuclează) ; antispumigene (alcool etilic absolut).

b) *Obstrucția dată de bronhospasm* beneficiază de bronhodilatatoare :

— Miofilin : 10 mg/kg/zi ;

— Adrenalină (sau dispezin) : subcutan 0,1 mg/kg/doză sau nebulizări cu soluție 1 : 200 ;

— Efedrină : 3 mg/kg ;

— nebulizări cu beta-stimulante de tip :

- Ventolin (salbutamol) ;
- Bronhodilatin (Aludrin) (izopropilnoradrenalină) ;
- Alupent (Orciprenalină) ;
- Berotec (din grupul rezorcinolilor) este cel mai puternic β_2-stimulent.

c) *Obstrucția dată de edemul de mucoasă* (bronșică, laringiană), fie de cauză inflamatorie, fie alergică (ex. : astm, edem de glotă) beneficiază de corticoizi (preferabil pe cale endovenoasă : hemisuccinat de hidrocortizon 10 mg/kg/zi, Urbason etc.). În obstacolele laringiene se poate pune în discuție, de la caz la caz, oportunitatea intubației sau a traheostomiei.

d) *Obstrucția prin corpi străini* impune examen bronhoscopic.

4. *Tulburările de hematoză pulmonară determinate prin mecanism „restrictiv"* (pneumotorax compresiv, pleurezii voluminoase cu deplasare mediastinală, bule compresive de emfizem) beneficiază de drenaj pleural.

În unele cazuri particulare emfizem lobar congenital, chisturi congenitale pulmonare, hernie diafragmatică etc.), soluția o constituie intervenția chirurgicală.

D. *Tratamentul „fiziopatologic"*. Se adresează consecințelor biologice ale perturbării schimburilor pulmonare de gaze :

1) *Corectarea perturbărilor homeostaziei gazelor sanguine*. a) *Hipoxia* beneficiază de administrare de oxigen. Creșterea concentrației de oxigen în aerul inspirat (O_2 normal în aerul atmosferic=20,84%=159 mmHg) constituie gestul terapeutic esențial în orice insuficiență acută respiratorie și este eficace în toate cazurile (crește valorile PaO_2) cu excepția acelor

forme de insuficiență respiratorie cu teritorii întinse pulmonare neventilate, care funcționează ca veritabile șunturi arteriovenoase intrapulmonare.

Criteriile administrării de oxigen sînt :

— clinic : prezența cianozei ;

— biologic : PaO_2 între 50—70 mmHg (indicație în funcție de starea clinică). Sub 50 mmHg, indicația oxigenoterapiei este absolută. Urmărirea dinamică a PaO_2 constituie criteriul cel mai obiectiv al oxigenoterapiei.

Modalitățile de administrare ale oxigenului sînt diferite, în funcție de nevoi și posibilități : izoletă, incubator, mască facială, cort, canulă nazală, aparate de ventilație mecanică, barocameră etc.

„Condiționarea" oxigenului administrat presupune obligativitatea umidifierii și, eventual, încălzirii acestuia (administrarea oxigenului „uscat" și rece implică riscul de inflamație a mucoaselor respiratorii și deshidratare a secrețiilor bronșice, care devin vîscoase, aderente, greu de mobilizat cu tusea, adăugînd prin aceasta o componentă obstructivă nedorită).

Presiunea sub care este administrat oxigenul poate fi atmosferică sau supraatmosferică (barocameră, ventilație spontană cu presiune pozitivă continuă sau ventilație mecanică cu presiune pozitivă). Administrarea de oxigen sub presiune supraatmosferică are avantajul de a permite o mai bună difuziune a gazelor la nivel pulmonar, menține căile aeriene „deschise" și crește cantitatea de oxigen dizolvat în plasmă (formă neglijabilă de transport a oxigenului în condiții normale).

Indicațiile administrării de oxigen la presiune supraatmosferică rămîn totuși restrînse (boala membranelor hialine, intoxicația cu oxid de carbon, șocul, infecțiile cu anaerobi etc.).

Concentrația O_2 în amestecul de gaz inspirat (FiO_2 — fracția inspirată de O_2) va fi modulată în funcție de urmărirea PaO_2, care trebuie să fie menținută în limitele de 60—100 mmHg. Dacă nu există posibilitatea monitorizării PaO_2 oxigenul se administrează în debite și concentrații progresive pînă la dispariția cianozei, după care debitul de oxigen se crește cu încă 25% față de valoarea la care a dispărut cianoza.

Administrarea oxigenului în concentrații excesive este toxică (fibroplazie retrolentală, displazie bronhopulmonară, chiar convulsii) și nu trebuie depășite niciodată valori de 150 mmHg ale PaO_2.

În mod obișnuit concentrațiile de oxigen în amestecul inspirat se situează în jurul a 40%. Administrarea de O_2 în incubator permite, teoretic, concentrații de 60—70%, iar administrarea sub izoletă (Hood), aproximativ 60—100% (variabilă și în funcție de manipulările copilului). În condiții ideale, realizate de unele servicii moderne de reanimare și terapie intensivă, administrarea de O_2 se face sub controlul continuu al PaO_2 (electrod de O_2) și FiO_2 (oximetru) făcînd ca acesta din urmă să varieze în funcție de primul parametru.

Ventilația mecanică. Cel mai obiectiv mod de a decide necesitatea ventilației mecanice într-un caz dat este reprezentat de testul de hiperoxie. Dacă respirînd oxigen 100% timp de 20′ PaO_2 la bolnav rămîne inferioară valorii de 50 mmHg, iar $PaCO_2 > 75$ mmHg respirația mecanică devine necesară.

Criteriile clinice sînt : dispnee progresivă, cianoză, scăderea murmurului vezicular și diminuarea progresivă a senzoriului. Ventilația meca-

Scanned with OKEN Scanner

nică poate fi „asistată" (ritmul ventilator este ritmul propriu al bolnavului) sau „controlată" (ritmul este stabilit de aparatul de ventilație).

Ventilatoarele utilizate în prezent sînt de 3 tipuri : volumetrice (volum constant, presiune variabilă), manometrice (presiune constantă, volum variabil) sau cu timp și debit constant și presiune variabilă. Presiunea pozitivă în inspir la utilizarea aparatelor manometrice trebuie să fie de 30, maximum 40 cm H_2O (risc de pneumotorax etc.). În cazul folosirii aparatelor volumetrice, volumul curent va fi de 6 ml/kg (aproximativ 2—3 l/1 min la nou-născut, 4—5 l/1 min sub 3 ani, 5—7 l/1 min sub 8 ani, 8—12 l/1 min sub 12 ani). Dacă se folosește și presiune negativă în expir, aceasta nu trebuie să depășească (—1) — (—2) cm H_2O pentru a evita colaborarea expiratorie a lumenului bronșic. Frecvența respiratorie va fi de 30—40 l/min (sugar). În formele cu hipoxie gravă, rezistente la modalitățile de corectare enunțate, se încearcă oxigenatoarele cu membrană (circuite extracorporeale).

b) *Hipercapnia.* Dacă hipoxia se corectează prin admninistrare de O_2, hipercapnia nu poate fi corectată decît prin ventilație asistată sau controlată (hiperventilație mecanică), deoarece nu există nici o altă posibilitate de a reduce presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar și de a crește, în consecință, gradientul de CO_2 între sîngele capilar pulmonar și alveolă, ceea ce ar putea mări ritmul difuziunii si eliminării sale.

În funcție de valorile pH-ului și ale gazelor sanguine se vor modifica diferiții parametrii ai ventilatorului (presiune, volum, timp) în așa fel încît PaO_2 și $PaCO_2$ să se mențină constant la valori de 80—100 mmHg și respectiv 25—40 mmHg. $PaCO_2$ constituie cel mai bun indicator al unei ventilații adecvate (ca ritm, presiune, volum), valoarea acesteia trebuind să fie menținută cît mai constantă.

2. *Corectarea dezechilibrelor acido-bazic.* a) *Acidoza respiratorie* (hipercapnia) nu poate fi corectată, așa cum am putut constata, prin nici un alt mijloc în afara ventilației mecanice.

b) *Acidoza metabolică* poate fi tamponată prin administrare de substanțe alcaline.

Lactatul de sodiu nu are indicație, întrucît, în reacțiile de tamponare generează radical lactic, care nu poate fi metabolizat în mod adecvat în ciclul Krebs în condițiile de hipoxie și crește lactacidemia.

Soluția THAM (trihidroximetilaminometan) în concentrație 0,3 M poate fi administrată în doză de 4—6 ml/kg sau după formula Nahas :

„exces de baze" X G (kg)=ml THAM (soluție 0,3 M) necesari.

Fiind un acceptor de hidrogen-ioni (H^+), teoretic, THAM are avantajul de a tampona acidoza, fără a genera CO_2 (spre deosebire de bicarbonat).

Pe de altă parte, fiind neionizat, difuzează în celule, permițînd tamponarea acidozei intracelulare.

Un număr de dezavantaje îi limitează totuși indicațiile :

— soluția iritantă produce tromboflebită dacă este administrată într-o venă periferică ;

— fiind o soluție diluată, sînt necesare de obicei cantități mari, deseori prost tolerate de bolnavul în insuficiență respiratorie („încărcare" excesivă a spațiului vascular și solicitare cardiacă) ;
— depresie respiratorie centrală ;
— hipoglicemie ;
— leziuni hepatice, renale etc.

Soluția de bicarbonat de sodiu este una din substanțele alcalinizante preferabile, cea mai recomandată, deși prin tamponarea acidozei fixe generează CO_2 (risc teoretic de amplificare a hipercapniei). Concentrațiile obișnuite sînt 4,2% și 8,4%. Aceste soluții trebuie diluate cu glucoză 5% pentru a obține diluții izotone compatibile cu administrarea într-o venă periferică. În cazul cateterizării unei vene „centrale" cu debit mare (cavă, de exemplu), se pot folosi soluții seminormale (4,2%).

Cantitățile necesare vor fi de 3 mEq/CO_3H^-/kg sau, mai precis, în funcție de „excesul de baze", după formula :

$$B.\ E.\ X\ G\ (kg)\ X\ 0{,}3 = mEq\ CO_3H^-\ necesari$$

În cazul în care acidoza este pur respiratorie, cu exces de baze normal (ex. pH=7,25 $PaCO_2$=75 mmHg, E.B.=0), se poate utiliza formula Kaplan :

$$G\ (kg)\ X\ 1{,}5 = mEq\ CO_3H^-\ /l\ oră$$

Administrările ulterioare unei prime corecții se vor face numai după o nouă determinare de echilibru acidobazic (Astrup).

3. *Tratamentul cordului pulmonar acut* face apel la administrarea de tonicardiace și diuretice, sîngerare, aplicare de garouri „rotative" pe membre, repaus, sedare, confort termic etc., ca în oricare altă insuficiență cardiacă congestivă.

Se apreciază totuși că modalitatea electivă de tratament al cordului pulmonar acut rămîne corectarea hipoxiei (principalul factor cauzal).

4. *Corectarea anemiei.* În insuficiența respiratorie acută, corectarea anemiei poate constitui o necesitate urgentă, întrucît prin scăderea „capacității de oxigen a sîngelui", se sumează un important factor de agravare a aprovizionării periferice cu oxigen, oricum deficitară prin alterarea hematozei pulmonare.

Pentru a diminua „încărcarea" inimii se preferă masa eritrocitară (hematii deplasmatizate) în cantități de 5 ml/kg. În principiu, corectarea anemiei devine necesară la valori ale Hb sub 7—8 g/100 ml.

5. *Corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice* se va face în funcție de starea de hidratare a bolnavului (edeme sau, dimpotrivă, semne de deshidratare), sub control riguros al greutății corporale (zilnic sau de mai multe ori pe zi) și al ionogramei sanguine (eventual și urinare) și evaluînd permanent bilanțul lichidelor (ingestia + volumul administrărilor parenterale, în raport cu pierderile de lichide digestive sau extradigestive : diureză, hipersudație, pierderi insensibile prin hiperventilație etc.).

Necesarul de apă în insuficiența respiratorie acută trebuie evaluat la 60—80 ml/kg/zi, la care se adaugă cantitățile pierdute eventual pe diferite căi.

Scanned with OKEN Scanner

6. *Tratamentul edemului cerebral acut.* Edemul cerebral acut, consecință a insuficienței respiratorii (hipoxie, hipercapnie, acidoză, dezechilibre ionice) poate constitui la rîndul său, un factor de agravare a insuficienței respiratorii prin hipertensiunea intracraniană și tulburările consecutive de ventilație de origine centrală. Se folosesc de preferință substanțele osmotic active : manitol, glicerol, uree, sorbitol. Soluția de manitol este cel mai mult utilizată. Cantitățile recomandate (exprimate ca substanță pură) sînt de 1—2 g/kg/zi, fracționînd dozele calculate în 4 administrări, spațiate la interval de 6 ore, în perfuzii scurte de aproximativ 30 de minute.

Soluția 10%, de exemplu, va fi administrată în cantitate de 10—20 ml/kg/zi.

7. *Mijloacele de tratament simptomatic* se referă la sedarea tusei sau agitației, hipotermizare etc. În insuficiența respiratorie acută, administrarea de sedative va trebui să fie prudentă (risc de depresie respiratorie). În unele cazuri particulare, poate deveni necesar tratamentul convulsiilor, hipoglicemiei etc.

II. *În insuficiența respiratorie cronică*

Apariția manifestărilor neurologice impune următoarea conduită terapeutică :

- administrarea de antibiotice pentru combaterea infecției bronhopulmonare : Ampicilină* 100—200 mg/kg/zi în 4 prize, p.o. sau parenteral, timp de 7—10 zile, Tetraciclină* 20—40 mg/kg/zi în 4 prize orale, timp de 7 zile sau Vibramycin* p.o. la copilul mare ;
- terapie bronhodilatatoare (Miofilin, Isoproterenol, Salbutamol, în doze adecvate vîrstei și greutății corporale) ;
- fluidifiante ale secreției bronșice, drenaj postural ;
- respirație cu presiune intermitent pozitivă, oxigenoterapie cu indicații clare și sub monitorizare clinică atentă (indicată cînd hipoxemia este severă și persistentă ; pericolul major este deprimarea respiratorie, întrucît în condiții de hipercarbie cronică, centrul respirator este „condus" de stimulul hipoxemic) ;
- tratamentul cordului pulmonar cronic (restricție hidrosalină, diuretice, digitalizare) ;
- terapia puseelor de acutizare (vezi Insuficiența respiratorie acută, mai sus).

4.2.5. COMELE DIN SUFERINȚA ORGANELOR ENDOCRINE

4.2.5.1. COMA DIABETICĂ ACIDO-CETOZICĂ

A. *Monitorizarea bolnavului.* Sînt urmărite continuu, cu periodicitate variabilă :

— semnele vitale, în special semnele de șoc (măsurarea presiunii arteriale orar, pînă la rezolvarea acidocetozei și ieșirea bolnavului din starea de comă) ;

* Agenții etiologici cei mai frecvent izolați în puseele de acutizare ale bronhopneumopatiilor cronice la copil sînt : *H. influenzae* și *D. pneumoniae.*

— hematocritul, hemograma, numărul de leucocite, formula leucocitară ;

— glicemia (inițial, apoi la intervale orare și — după stabilizare — la interval de 4 ore), cetonemia (la 2 ore interval pînă la dispariție), ureea sanguină (inițial și zilnic), echilibrul acidobazic (determinări la interval de 2 ore pînă la normalizare) ;

— volumul urinar, glicozuria și cetonuria (orar, pînă la ieșirea bolnavului din starea comatoasă) ;

— ionograma și osmolaritatea serică (inițial, la 4 ore, 8 ore de la începerea terapiei, apoi la interval de 4 ore pînă la normalizare) ;

— electrocardiograma (la interval de 4—6 ore și chiar mai frecvent, cînd aportul de K^+ în perfuzia endovenoasă $>$ 40 mEq/l) ;

— fundul de ochi (la 1—2 ore interval pînă la rezolvarea comei) și constantele neurologice (vezi tabelul 48) ;

— aportul și eliminările lichidiene, aportul terapeutic de insulină, $NaHCO_3$, K^+.

B. *Terapia comei acido-cetozice.* Principiile de tratament sînt prezentate în tabelul 54.

Tabelul 54

Principii de tratament ale acidocetozei diabetice

1. Tratament cu insulină în doze mari, pentru a produce transportul glucozei spre celule, a corecta metabolismul celular și a frîna cetoza*.
2. Corectarea acidozei metabolice.
3. Administrarea de lichide și electroliți în cantități suficiente pentru a corecta deshidratarea.
4. Tratamentul bolilor concomitente (în special al infecțiilor), care pot precipita acidocetoza (tratamentul antiinfecțios).

* Tratamentul insulinic este cel mai important punct în tratamentul acidocetozei diabetice :

Tratamentul de atac se face numai cu insulină cristalină !

Căile de administrare cele mai indicate sînt :

a) *Intravenos*, în caz de șoc. Debutul acțiunii este instantaneu, iar vîrful acțiunii insulinice în prima oră. O proporție considerabilă este excretată în urină, fără a exercita un efect biologic.

b) *Intramuscular*, în toate situațiile în care nu există inițial șoc. Debutul acțiunii este la aproximativ 1/2 oră din momentul injectării, iar vîrful acțiunii la 1 1/2—2 ore. Este mult mai constantă decît în cazul administrării subcutanate.

c) *Subcutanat*, proprietățile farmacodinamice fiind asemănătoare, iar rata absorbției mult mai variabilă.

a) *Terapia lichidiană.* În caz că bolnavul se află inițial în șoc hipovolemic, se administrează sol. NaCl 0,9% în apă distilată sau soluție Ringer-lactat (Ringer bicarbonat) 20—30 ml/kg în primele 1—2 ore pentru normalizarea presiunii arteriale, asociat sau nu cu plasmă sau serumalbumină umană cu conținut redus de NaCl în ritm de 10—25 ml/kg/h. Corectarea acidozei metabolice, în faza de corecție lichidiană inițială, implică administrarea de $NaHCO_3$ 1,5—2 mEq/kg (soluție 4,2% în apă distilată), în caz de acidoză severă cu acidemie (pH_{act} $<$7,10) ; administrarea de $NaHCO_3$ încetează cînd pH_{act} crește la valori de peste 7,15.

Cantitățile de Na^+ administrate inițial se scad din cele calculate pentru prima zi de terapie, în scopul evitării supraîncărcării lichidiene și ECA.

După ieșirea din starea de șoc se administrează lichide în perfuzie endovenoasă, în cantități de 1 1/2—2 ori necesarul bazal (3 000—

Scanned with OKEN Scanner

4 000 ml/m²/zi), la care se adaugă pierderile estimate la 10% din greutatea corporală. Lichidele inițiale trebuie să fie mai degrabă izotone (soluție NaCl 0,9% în apă distilată), pentru a scădea riscul edemului cerebral acut.

O dată ce glucoza sanguină ajunge la valori de aproximativ 300 mg% (dar cetonemia și cetonuria sînt încă prezente !) este indicat un aport de glucoză suficient pentru a menține glicemia la acest nivel pînă ce dispare cetonemia. Lichidele administrate vor fi constituite din soluție glucoză 10% în apă distilată 60 ml/fiecare 100 ml lichide administrate și 40 ml soluție Ringer lactat sau NaCl 0,9% în apă distilată/fiecare 100 ml lichide administrate.

În momentul reluării diurezei, se adaugă la soluțiile administrate KCl 40 mEq/l soluții perfuzate iar după primele 6—12 ore de terapie lichidiană aceste cantități de KCl pot fi scăzute la 30 mEq/l.

Ritmul administrării lichidelor este în general următorul :

- în primele 2—4 ore 50 ml/kg (aproximativ 1/2 din pierderile estimate) ;
- de la 4 la 24 ore, 3 000 ml/m².

Adaptarea terapiei lichidiene trebuie făcută însă și în funcție de rezultatele monitorizării clinice și paraclinice a bolnavului.

Există în literatură și numeroase alte scheme terapeutice privind administrarea de lichide în acido-cetoza diabetică ; în clinică utilizăm, de preferință, o schemă care ne-a dat bune rezultate practice : schema Lestradet modificată, pe care o prezentăm succint în cele ce urmează :

α) Conduita inițială constă în :

— aprecierea greutății corporale ;

— aprecierea gravității deshidratării acute ;

— aprecierea stării hemodinamice (puls, tensiune arterială, circulație periferică) ;

— aprecierea stării de conștiență ;

— recoltarea probelor de sînge venos și capilar necesar determinărilor de laborator inițiale (vezi mai sus) ;

— instalarea unui sistem extern de colectare a urinilor (evitînd sondajul vezical, care are un risc de suprainfecție crescut la diabetici), strîngerea tuturor micțiunilor ;

— instituirea perfuziei endovenoase pentru inițierea terapiei lichidiene.

De menționat că, în toate cazurile, se începe și tratamentul antiinfecțios (antibioterapie, vizînd acoperirea spectrului patogenilor posibili, după criteriile expuse la antibioterapia stărilor grave la copil).

β) *Măsuri de tratament în primele 24 de ore :*

— *tratamentul șocului,* în toate cazurile în care există, prin administrarea intravenoasă de înlocuitori de plasmă (Dextran, Macrodex, Haemaccel), în cantitate totală de 20 ml/kg, primele cantități cu seringa sub presiune, apoi în perfuzie endovenoasă rapidă, sub controlul principalilor parametri hemodinamici (puls, tensiune arterială, circulația periferică) ;

— *terapia lichidiană :*

- *în primele 2—4 ore* se administrează aproximativ 50 ml/kg (ceea ce corespunde în medie la 1/2 din pierderile estimate) lichide cu urmă-

Scanned with OKEN Scanner

toarea compoziție : — în caz de glicemie peste 5 g‰, 2/3 sol. NaCl 9‰ și 1/3 $NaHCO_3$ 42‰ ; — în caz de glicemie sub 5 g‰, 1/3 NaCl 9‰, 1/3 sol. $NaHCO_3$ 42‰, 1/3 soluție glucoză izotonică (5%) ;

• *în următoarele ore, pînă la finele primei zile de tratament :* 3 000 ml/m^2 s.c. lichide sub forma unei soluții de tipul :

glucoză 100 g
NaCl 2 g (35 mEq)
KCl 1,5 g (20 mEq)*
Gluconat de calciu 1 g (5 mEq)
$MgCl_2$ 0,50 g (5 mEq)
Apă distilată 1 000 ml.

Cantitățile de lichide pot fi crescute în acest interval, în funcție de diureză, evoluția curbei ponderale și a semnelor de deshidratare ;

— după 18—24 de ore, se poate relua și administrarea de lichide *per os*, sub formă de lichide bogate în hidrocarbonate ;

— administrarea de lichide în perfuzie endovenoasă se oprește, în general, după 24—36 de ore.

Date suplimentare ce pot constitui un ghid în conducerea terapiei lichidiene în acido-cetoza diabetică sînt prezentate în tabelul 55.

Tabelul 55

Date ce pot ghida terapia lichidiană în acidocetoza diabetică

1. *Pierderile lichidiene estimate în funcție de gravitatea acidocetozei inițiale**
   a) Depresiune ușoară → moderată a senzorului : deshidratare de 10—12%
   b) Depresiune moderată → severă a senzorului : 13—15% deshidratare
   c) Comă profundă și șoc : >15% deshidratare.
2. *Reguli practice de calcul ale pierderilor de lichide necesare a fi înlocuite în fazele inițiale ale terapiei în acidocetoza diabetică severă**
   a) 100 ml/m^2 s.c./grad de deshidratare în procente
   b) 3—4 ml/kg/grad de deshidratare în procente
3. *Calcularea deficitului electrolitic în acidocetoza diabetică severă***
   a) Na^+ : 6—12 mEq/kg
   b) K^+ : 2—7 mEq/kg
   c) Cl^- : 4—9 mEq/kg

   Modul de înlocuire a deficitelor electrolitice :
   — în primele 24 de ore se corectează 80% din deficitele de Na^+ și Cl^- ; 30% se corectează în primele 4 ore ;
   — în primele 24 de ore se corectează 50% din deficitul de K^+.
4. *Calcularea nevoilor de întreținere lichidiene în acidocetoza diabetică severă**:
   — 2 500—3 000 ml/m^2 s.c.
   — 85—100 ml/kg.

   Aceste lichide se administrează din ora a 4-a (a 8-a) pînă la ora a 24-a se perfuzie endovenoasă, în prima zi.

   Pierderile insensibile și renale de apă este posibil să fie mai mari, astfel încît aceste cantități pot fi crescute în funcție de evoluția curbei ponderale, a semnelor de deshidratare, diurezei etc.

* După ce diureza devine normală, concentrația K^+ se crește la 40 mEq/l, mai ales cînd există semne de hipokaliemie (ECG, ionogramă) sau pH-ul urinar este crescut.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 55 (continuare)

5. *Nevoile totale lichidiene (pierderi estimate + nevoi de întreținere) în primele 24 de ore în acidocetoza diabetică severă :*

$\sim$ 4 500 ml/m² s.c./24 ore*

6. *Formulă de calcul a suprafeței corporale***

$$\frac{4G\ (kg) + 7}{G\ (kg) + 90} = \text{S.C. în } m^2$$

Sursele bibliografice :

* *Trevis L.B.* și colab. — Diabetes mellitus (sub red. *Gellis și Kagan*) în : Current Pediatric Therapy, ed. a 6-a, Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia—Londra—Toronto, 1973. p. 329—336.

** *Silver H. K., Kempe C. H., Bruyn H. B.* — Handbook of pediatrics, ed. a 6-a. Ed. Palo Alto, 1965.

*** *Lestradet H.* — Le diabète de l'enfant (sub red. *G. Hualt*) în : Pédiatrie d'urgence, 1977, p. 191—199.

b) *Insulinoterapia.* α) *Schemele convenționale.* Terapia acido-cetozei diabetice se începe cu insulină cristalină. Doza de start este între 0,5—2 u/kg, 50% fiind administrată i.v. și 50% s.c. Dacă glicemia inițială $>$ 500 mg%, se adaugă încă 0,5—1 u./kg după o oră de la prima administrare. Se administrează apoi 1 u./kg s.c. la fiecare 2 ore, pînă ce dispare cetonemia, exceptîndu-se situațiile de scădere rapidă a glicemiei și glicozuriei. După ce a dispărut cetonemia, se administrează insulină cristalină 0,2 u./kg la fiecare 4—6 ore.

Conform schemei Lestradet, doza inițială de insulină cristalină este 1 u./kg, administrată 1/2 i.v. și 1/2 i.m. sau s.c.

La 1 oră și 2 ore de la inițierea terapiei se administrează doze de 1/2 u./kg insulină cristalină i.m. sau s.c.

După primele 4 ore de terapie se fac doze de 1/4 u./kg insulină cristalină, la interval de 3 ore, pînă în momentul dispariției cetozei (care se realizează — în medie — după 8—16 ore de la începerea terapiei).

În continuare, se administrează doze de 1/5 u./kg—1/6 u./kg de insulină cristalină, în funcție și de evoluția glicemiei și glicozuriei în a 18-a și a 24-a oră de tratament.

β) *Scheme utilizînd administrarea insulinei în perfuzie endovenoasă continuă, cu ritm constant.* Conform uneia din aceste scheme (8) doza start de insulină cristalină este de 0,25 u./kg, administrată i.v. rapid („push"). Se continuă apoi cu o perfuzie endovenoasă de insulină cristalină în ritm de 0,1 u./kg/h (50 u.i. insulină cristalină sînt dizolvate în 250 ml soluție NaCl 0,9%, cu adaos de 3 ml soluție albumină umană cu conținut redus de NaCl pentru a scădea aderența insulinei la sacul de plastic și tubulatura sistemului de perfuzie ; administrarea se face în ritm constant, sub controlul unei pompe de perfuzie ; soluția proaspăt preparată trebuie utilizată în maximum 6 ore). Dacă după 4 ore de la debutul terapiei nivelul glicemiei n-a scăzut cu peste 50 mg% sau nu a atins valori $<$ 300 mg%, se crește ritmul la 0,2 u./kg/h.

Perfuzia endovenoasă de insulină se oprește îndată ce dispare cetonemia sau nivelul glicemiei este $<$ 200 mg%*. În continuare se administrează insulină cristalină s.c. la interval de 4—6 ore**, în doze conform tabelului 56.

* Acesta este un moment critic al terapiei : insulina i.v. are T/2 $<$ 5 min. !

** Fiecare doză de insulină trebuie prescrisă individual ! Se administrează insulină și la ora 24,00 dacă se reia alimentația orală !

Tabelul 56

Calculul dozelor de insulină de administrat s.c. după întreruperea administrării insulinei în perfuzie endovenoasă cu ritm constant (9)

Glicozurie*	Gc > 40 kg**	30—45 kg	15—30 kg	5—15 kg
4+	20 u.	15 u.	10 u.	6 u.
3+	15 u.	10 u.	5 u.	3 u.
2+	10 u.	5 u.	—	—

* Apreciată calitativ.
** Cantități de insulină pentru o administrare.

Studiile efectuate au demonstrat eficacitatea acestui regim terapeutic, ca și realitatea obținerii unor niveluri ale insulinemiei în intervalul fiziologic de reglare (de ordinul acelora înregistrate la copiii normali, în cursul testului de încărcare orală cu glucoză).

Există indicații că variante ale acestui regim terapeutic sînt utile și în tratamentul diabetului zaharat juvenil instabil sau refractar la tratament (necesitînd doze mai mari de 2 u./kg/zi de insulină, cu durată intermediară de acțiune) și în echilibrarea din perioada pre- și postoperatorie la diabetici.

B. *Terapia comei hiperosmolare.* Această formă de comă diabetică, rară la copil, necesită următoarele măsuri de resuscitare :

— administrare rapidă de mari cantități de lichide i.v. pentru a restabili circulația și debitul urinar (lichide/24 ore = 3 000 ml/m^2/zi + pierderile estimate) ; cca 1/4—1/3 din lichide se administrează în primele 2—4 ore de terapie, soluția utilizată inițial este NaCl 0,9% în apă distilată ; după primele 2—4 ore de terapie se administrează sol. NaCl 0,45% în apă distilată ; cînd glicemia < 300 mg%, vehiculul pentru soluția salină poate fi glucoza 5% în apă distilată ; în caz de acidoză lactică severă se administrează $NaHCO_3$ i.v. pînă ce perfuzia tisulară se normalizează. Administrarea de K^+ este mai precoce decît în coma acidocetozică* ; după reluarea diurezei se administrează K^+ în cantități de 40 mEq/l sub monitorizare ECG (vezi mai sus) ;

— insulinoterapie i.v. și/sau s.c., în doze în general mai mici decît în tratamentul acido-cetozei diabetice (vezi referința bibliografică 26) ;

— antibioterapie adecvată, în cazul cînd infecția precipită starea hiperosmolară sau o complică.

4.2.5.2. COMA HIPOPITUITARĂ

Starea comatoasă, în insuficiența hipofizară, după cum a fost prezentat pe larg în cap. 1.6.2., se datorește efectelor periferice posibile ale multiplelor deficiențe de tropi hipofizari :

— hipoglicemia la sugar și copil, ca urmare a deficitului STH ;

* Fuga intracelulară a K^+ este exagerată în absența acidocetozei.

Scanned with OKEN Scanner

— deficitul de tiroxină ca urmare a secreției insuficiente de tirotropină (în hipotiroidismul hipofizar sau talamic);

— manifestări datorate deficitului de hormoni corticosuprarenalieni, ca urmare a secreției insuficiente de ACTH.

Terapia este substitutivă (înlocuirea hormonilor deficienți ca urmare a insuficienței secundare a glandelor „țintă", vezi mai jos) și etiologică (pentru cauzele tumorale).

4.2.5.3. COMA HIPOTIROIDIANĂ

Primele obiective terapeutice sînt constituite de combaterea colapsului, a hipotermiei și insuficienței respiratorii.

Terapia substitutivă hormonală utilizează de preferință levotiroxina. Terapia de atac, la nou-născut, în hipotiroidismul congenital, comportă doze inițiale de 0,025 mg levotiroxină/zi, crescînd cu 0,025 mg la 1—2 săptămîni pînă ce se obțin rezultatele terapeutice. (obișnuit, doza eficientă medie este în jurul a 0,05 mg). La copilul mai mare terapia de atac debutează cu doze de 0,05 mg (0,0038 mg/kg/zi), care pot fi crescute progresiv pînă ce se ajunge la rezultatul terapeutic dorit.

Terapia de substituție hormonală trebuie monitorizată prin controlul periodic al concentrațiilor serice de T_4 și TSH.

De subliniat necesitatea instituirii cît mai precoce a terapiei hormonale, ca și faptul că bolnavul hipotiroidian răspunde la doze relativ mici și este foarte sensibil, obișnuit, la supradozajul terapeutic.

În tratamentul comei hipotiroidiene, probleme deosebite pentru administrarea de lichide le poate pune SIADH (vezi cap. 1.9.2.1.).

De asemenea, la copilul mai mare, dacă etiologia hipotiroidismului este reprezentată de tiroidita cronică autoimună, bolnavul beneficiază de terapia cu corticoizi.

4.2.5.4. COMA HIPERTIROIDIANĂ

Primul obiectiv al terapiei este reprezentat de terapia lichidiană, care trebuie să asigure o circulație periferică și o diureză normală, dar să evite în același timp supraîncărcarea volemică (risc de precipitare a insuficienței cardiace !).

Propranololul (doză de încărcare 1—3 mg i.v., administrată în paliere de 0,5 mg în fiecare minut, urmat de doze de întreținere de 2 mg/kg/zi, p.o., divizate în 4 prize) poate controla complicațiile cardiace periculoase datorate tahicardiei. În caz de apariție a semnelor clinice de insuficiență cardiacă, poate fi necesară digitalizarea.

Terapia specifică constă în administrarea propiltiouracilului*, în doze de 15 mg/kg/zi, divizate în 3—4 prize administrate pe sondă endonazală, pînă ce funcția tiroidiană se reîntoarce la normal. Doza de întreținere este de 50—100 mg/zi, în 2—3 prize *per os*.

---

* Propiltiouracilul interferă cu hormonogeneza tiroidiană ca și cu conversia periferică $T_4 \rightarrow T_3$. Doza utilă se stabilește individual. Tratamentul pe termen scurt dă, obișnuit, efecte favorabile. Efecte secundare: granulocitopenie, febră, rash-uri; medicamentul trebuie întrerupt și se administrează corticoizi pe termen scurt.

Scanned with OKEN Scanner

Pe termen scurt, se poate administra și iodul (care blochează eliberarea hormonului tiroidian la nivelul glandei tiroide); autorii americani recomandă soluția de IK 500 mg, administrat în perfuzie endovenoasă constantă timp de 8 ore pentru cazurile supraacute („furtuna tiroidiană") sau soluție Lugol 500 mg la 6 ore p.o.

În coma hipertiroidiană, administrarea corticoizilor care blochează conversia periferică $T_4 \rightarrow T_3$ s-a dovedit că mărește șansa de evoluție favorabilă. Se utilizează hemisuccinatul de hidrocortizon 3—7 mg/kg intravenos, la 6 ore interval, sau Prednison 2 mg/kg/zi, *per os*.

Măsurile terapeutice definitive sînt cele chirurgicale (tiroidectomie subtotală).

4.2.5.5. COMA DIN INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ

Monitorizarea bolnavului comatos în cadrul insuficienței CSR include:

— controlul temperaturii (centrale și cutanate) la interval de 2 ore;

— ionograma sanguină, inițial și repetat la 4—6 ore;

— monitorizare ECG continuă (hiperkaliemie !, risc de aritmie cardiacă severă !);

— pH-ul și gazele sanguine la interval de 2 ore, pînă la normalizare;

— colectarea și măsurarea urinii pe 24 de ore, pentru aprecierea eficacității terapiei volemice și dozării hormonale (17-CS și pregnantriol)

Obiectivele majore ale terapiei sînt:

A. *Menținerea t° corporale normale* într-un mediu ambiant termic neutru (minimalizează consumul periferic de O_2).

B. *Administrarea continuă de glucoză* în lichidele perfuzate pentru menținerea glicemiei, apreciată cu Dextrostix la valori $>$ 45 mg%.

C. *Terapia lichidiană.* Inițial, se administrează sol. NaCl 0,9% în glucoză 5% 20 ml/kg i.v. rapid — în 20 de minute — pentru corectarea șocului. În următoarele 8 ore se administrează aceeași soluție, în cantități egale cu 1/3 din necesarul bazal zilnic + pierderi de lichid extracelular apreciate la 10% din greutatea corporală. La intervale de 4 și 8 ore se apreciază dacă pierderile au fost adecvat estimate și tratate și se fac eventualele corecții.

Pînă la 24 ore se administrează: aceeași soluție pînă ce în ionograma serică Na $>$ 135 mEq/l, cînd soluția se poate schimba cu soluție 0,45% NaCl în glucoză 5%.

Nu se adaugă K^+ în primele 24 de ore de terapie !

În caz de semne de cardiotoxicitate din cauza hiperkaliemiei, se administrează Na HCO_3 1 mEq/kg, în ritm de 1 mEq/min. în perfuzie endovenoasă, pînă ce acționează rășinile schimbătoare de ioni, administrate *per os* sau în clismă colonică înaltă.

În a 2-a zi de terapie lichidiană, se administrează sol. NaCl 0,45% în glucoză 5%, în cantități egale cu necesarul de bază + pierderile lichidiene care au mai survenit. K^+ se adaugă după ce $[K^+]_s$ a ajuns la valori de $\sim$ 3 mEq/l (obișnuit se acoperă prin reluarea alimentației orale).

Scanned with OKEN Scanner

D. *Terapia de substituție hormonală.* Constă în administrarea de :

• *glucocorticoizi :* hemisuccinatul de hidrocortizon*, inițial i.v. rapid („push") în doze de 25 mg sub 6 luni, 50 mg între 6 luni și 6 ani și 100 mg la copilul > 6 ani. Se administrează apoi 1/3—1/2 din doză, inițial, la 3 ore interval, în total 3 prize. Se trece apoi la acetat de cortizon** i.m. 60 mg/m^2 la 6—9 ore de la inițierea terapiei cu glucocorticoizi (priză unică). În a 2-a zi de terapie doza de acetat de cortizon (unică !) este de 30 mg/m_2 i.m., doză cu care se continuă încă 2 zile, trecîndu-se apoi la hidrocortizon p.o. 16—24 mg/m^2/zi, în 2—4 prize zilnice ;

• *mineralocorticoizi* : DOCA — 1 mg i.m. inițial la nou-născut și 2—5 mg i.m. la copilul mai mare, urmat de 1 mg/zi i.m. începînd din a 2-a zi de terapie.

Florinef® (fludruocortizon acetat) poate fi utilizat în terapie cronică, începînd din a 3-a zi, în doze de 0,05—0,2 mg/zi, p.o.

Este de subliniat și importanța administrării suplimentare de NaCl, după reluarea alimentației orale (adaos de NaCl 1,5—3 g/zi la sugar, divizat la numărul biberoanelor).

4.2.5.6. STĂRILE COMATOASE DIN HIPERFUNCȚIA CSR

Manifestările neurologice în sindromul Cushing sînt, obișnuit, expresia encefalopatiei hipertensive și/sau edemului cerebral acut ; trimitem pentru tratament la cap 4.2.9.4 ; terapia specifică constă în suprarenalectomie asociată cu tratament hormonal de substituție.

4.2.5.7. COMA HIPOPARATIROIDIANĂ

Coma hipoparatiroidiană (de obicei asociată cu manifestări convulsivante) necesită corectarea rapidă a calcemiei, prin administrarea de calciu intravenos în doze mari (1 000 mg Ca metalic***/m^2/zi, în perfuzie endovenoasă). Este indicată utilizarea concomitentă a unui preparat de vitamină D sau congener al acesteia cu acțiune rapidă (Calcitriol®, în doză de încărcare echivalentă cu 600 000 u.i. Vitamină D_3, *per os* sau i.m., încărcare realizată în 24 de ore sau AT_{10} — Tachystin®, în administrare „titrată").

4.2.5.8. COMA HIPERPARATIROIDIANĂ

Obiectivele majore ale terapiei sînt :

• scăderea rapidă a concentrațiilor calciului seric ;

• tratamentul etiologic.

Pentru realizarea primului obiectiv sînt indicate :

• hidratarea parenterală, restabilirea echilibrului hidroelectrolitic (perfuzie cu soluție 0,9% NaCl în glucoză 5%) ;

• dietă cu aport scăzut de Ca (sub 100 mg/zi, se utilizează laptele matern, carne mixată sau un preparat farmaceutic de tip Locasol®****) ;

---

* T/2=60—90 minute, durata acțiunii 4 ore.

** 2 T/2=24 ore, durata acțiunii : 2—3 zile.

*** Reamintim că 10 ml soluție gluconat de calciu 10% conțin 92 mg Ca metalic !

**** Conținut de Ca : 0,05% pulbere ; aportul de Ca 6 mg% ; diluția se face numai cu *apă distilată !*

Scanned with OKEN Scanner

• administrarea *per os* de prednison (1—2 mg/kg/zi) care scade absorbția intestinală a calciului și care trebuie continuată pînă ce calcemia „à jeun" devine normală și testul de încărcare orală cu calciu nu mai demonstrează absorbție intestinală crescută ; în cazurile severe, de hipercalcemie acută (Ca_s >15 mg%), care constituie o urgență medicală, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 150 mg/zi, în prize spațiate la 4—6 ore interval ;

• forțarea diurezei în situația hipercalcemiei acute (perfuzie endovenoasă cu ser fiziologic și furosemid 1 mg/kg i.v. la 6—8 ore ; atenție la valorile kaliemiei !, monitorizare ECG continuă !) ;

• calcitonina în doze de 1—5 u.i./kg/zi, scade lent calcemia la bolnavii cu hiperparatiroidism.

Pentru *terapia etiologică*, paratiroidectomia este tratamentul de elecție în hiperparatiroidismul primar (paratiroidectomie totală și tratament în continuare cu vitamina D sau un analog al acesteia — AT_{10}®).

4.2.6. COMELE DIN DEZECHILIBRELE HIDRO-IONICE, OSMOLARE ȘI ALE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC

4.2.6.1. COMA HIPERNATREMICĂ

În cele ce urmează, se va insista pe tratamentul deshidratărilor acute hipernatremice, care constituie cauza cea mai frecventă a comei hipernatremice în practica pediatrică. Terapia deshidratării hipernatremice este una din cele mai dificile probleme în terapia lichidiană. Există experiență în prezent care susține constatarea că incidența manifestărilor neurologice (convulsii, comă) în cursul tratamentului se reduce considerabil dacă corecția deficitului hidric se face lent, într-un interval de cîteva zile (*Na^+ seric nu trebuie coborît cu mai mult de 10 mEq/l/24 ore !*).

În terapia lichidiană este indicată administrarea de 60—75 ml/kg/zi de soluție de glucoză 5% în apă distilată, conținînd 25 mEq Na^+/l, într-o combinație de NaCl și $NaHCO_3$. În caz că apar convulsii, acestea sînt controlate de administrarea de Manitol (1 g/kg, i.v. lent). Trebuie prevenite, de asemenea, două dezechilibre electrolitice redutabile în cursul terapiei :

• hipocalcemia (administrare de Ca^{++}, 2 mEq/kg/zi, în lichidele de perfuzie) ;

• hipokaliemia (administrare de cantități corespunzătoare de K^+, egale cu necesarul bazal și pierderile estimate ; atenție însă deoarece acești bolnavi au diureza scăzută, datorită secreției crescute de ADH !).

În „intoxicația cu sare" este indicată dializa peritoneală.

4.2.6.2. COMA HIPONATREMICĂ

În coma hiponatremică (în afara SIADH pentru care trimitem mai jos) simptomele acute neurologice — convulsii ± comă — sînt controlate rapid de administrarea intravenoasă de soluție 3% NaCl i.v., în ritm de 1 ml/min., pînă la o cantitate maximă de 12 ml/kg ; scopul este de a

Scanned with OKEN Scanner

corecta Na^+-emia la valori $>$ 125 mEq/l. Cantitatea de Na^+ necesară corecției poate fi calculată și conform formulei :

$$\text{Nr. mEq } Na^+ \text{ necesari} = (Na^+_s \text{ ideal}^* - Na^+_s \text{ actual}) \times Gc \text{ (kg)} \times 0{,}3)$$

În ceea ce privește SIADH (sindromul Schwartz-Bartter), etiologia acestuia este înfățișată în tabelul 57.

Tabelul 57

Principalele situații care pot antrena o hipersecreție inadecvată de ADH

1. *Boli ale sistemului nervos central* :
   - meningite (purulente sau tuberculoase) ;
   - encefalite ;
   - tumori cerebrale și abcese ;
   - traumatisme craniocerebrale ;
   - sindrom Guillain-Barré ;
   - porfirie acută ș.a.
2. *Tumori maligne* :
   - carcinom bronșic ;
   - tumori duodenale și pancreatice ;
   - tumori timice ;
   - tumori de prostată.
3. *Boli pulmonare* (în afara carcinomului bronșic) :
   - pneumonia ;
   - tuberculoza pulmonară ;
   - aspergiloza pulmonară ;
   - reticulosarcomul mediastinal.
4. *Boli endocrine* :
   - boala Addison (ca mecanism asociat) ;
   - mixedem ;
   - hipofizectomie.
5. *Cauze diverse* :
   - intoxicație cu digitalice, tolbutamid, ocitocină ;
   - stări postoperatorii ;
   - polidipsie psihogenă ;
   - ventilație cu presiune pozitivă continuă ș.a.
6. *Idiopatic*

Tabloul clinico-biologic al sindromului Schwartz-Bartter este înfățișat succint în cele ce urmează.

Traducerea clinică a sindromului Schwartz-Bartter este în general săracă și puțin evocatoare în multe cazuri.

Pozitivarea bilanțului hidric se traduce prin creșterea ponderală, fără edeme (posibile totuși rareori) și fără hipertensiune arterială. Astfel, în stadiile inițiale, cînd tulburările neurologice lipsesc, nimic altceva nu atrage de obicei atenția. Diureza, în schimb, este constant inferioară aportului lichidian.

O dată însă cu accentuarea hiponatremiei apar un număr de manifestări neuropsihice de severitate proporțională acesteia.

---

* cel puțin 125 mEq/l (cifră la care dispar manifestările neurologice).

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, la natremii de sub 120 mEq/l, prima tulburare este cel mai des inapetența, urmată de grețuri și vărsături. Bolnavul devine iritabil, prezintă tulburări de personalitate : necooperare, confuzie, ostilitate.

— La natremii de sub 110 mEq/l apar hipo- sau areflexie, hipotonie musculară, stupor, semnul Babinski, paralizii, mioclonii, convulsii.

— La valori ale natremiei între 90 și 105 mEq/l apar tulburări neurologice grave, come, exitus.

Din punct de vedere biologic, se constată :

— hiponatremie (clorul seric scade paralel ; bicarbonatul în schimb, rămîne normal sau scade foarte puțin). Osmolaritatea plasmatică scade în consecință și ea ;

— în urină se elimină cantități mari de sodiu (natriureză paradoxală, în ciuda hiponatremiei) ;

— ca urmare a naturiurezei, osmolaritatea urinară este crescută și rinichiul pierde posibilitatea de diluție maximă a urinii, așa cum ar fi de așteptat, dată fiind expansionarea volemică și hiponatremia ;

— funcțiile renale și suprarenale sînt normale.

Elementele biologice enumerate constituie în același timp și argumentele indispensabile formulării diagnosticului pozitiv.

Principiile tratamentului sindromului Schwartz-Bartter sînt următoarele :

1. Tratamentul va trebui să vizeze, pe de o parte, boala cauzală, mijloacele de tratament fiind diferite în funcție de etiologie.

2. Ca mijloace patogenice de tratament, elementele esențiale sînt :

a) restricția lichidiană care reprezintă modalitatea logică de tratament patogenic. Prin aceasta, cea mai mare parte a lichidelor se va retroresorbi în tubii renali proximali, cantitatea de ultrafiltrat care parvine la nivelul nefronului distal scade corespunzător și ca atare va scade retroresorbția distală excesivă de apă „osmotee liberă", sub influența ADH.

Prin aceasta, expansionarea lichidelor extracelulare scade și, consecutiv inhibiției „factorului 3 natriuretic", se reia reabsorbția proximală de sodiu, cu normalizarea natremiei. Practic, la copil, aportul lichidian recomandat în acest caz este de 800—1 000 ml/m^2/zi ;

b) în tratamentul sindromului Schwartz-Bartter, aportul de sodiu trebuie să fie liber. Restricția de sodiu antrenează hiperaldosteronism secundar, iar excesul de sodiu, fără a putea corecta natremia, este rapid eliminat în urină prin intermediul „factorului 3 natriuretic" ;

c) dintre diuretice, singurele capabile să producă o diureză hipotonă sînt Furosemid-ul, acidul etacrinic și manitolul. Ele constituie așadar un mijloc util de tratament, prin diureza apoasă pe care o induc și care tinde să restabilească volumul extracelular și osmolaritatea.

3. Ca mijloace de tratament necesare uneori în situații de urgență, deși cu efect tranzitoriu, au fost propuse :

— perfuzia salină hipertonă (pentru corectarea temporară a natremiei) ;

— hemo- și peritoneodializa (pentru sustragere de apă osmotic liberă).

4. Ca modalitate încă experimentală de tratament se poate menționa utilizarea acidului 8-arginin-vasopresinic, ca antagonist specific al ADH la nivelul receptorului său — adenilciclaza.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.6.3. COMELE PRIN ACIDOZĂ METABOLICĂ

Tratamentul depinde de cauza acidozei metabolice și severitatea ei :

În *insuficiența renală cronică*, tratamentul acidozei metabolice este indicat cînd [HCO_3^-] plasmatic scade sub 15 mMol/l. În aceste condiții este indicată administrarea parenterală sau *per os* de soluții de bicarbonat de sodiu sau de soluții de citrat de sodiu 10% sau cu amestec de citrați (Policitra®), în doze progresiv crescînde pînă ce [HCO_3^-] plasmatic crește la aproximativ 18—20 mMol/l*.

Sînt necesare următoarele precauții :

— corecția rapidă a acidozei poate precipita tetania ! ;

— excesul de Na^+ reprezentat de administrarea $NaHCO_3$ poate agrava HTA sau edemele !

În *acidozele tubulare renale* este, de obicei, necesară corectarea completă a acidozei (cu bicarbonat de Na sau citrați).

În *insuficiența renală acută*, acidoza metabolică răspunde, obișnuit, favorabil la tratamentul conservator și la dializă.

În cazul cetoacidozei diabetice, acidoza răspunde, în general, la tratamentul cu insulină ; alcalinizarea i.v. este indicată cînd pH $<$ 7,10 și [HCO_3]$^-$ $<$ 6—8 mEq/l (vezi și cap. 4.2.5.1.).

Acidoza lactică beneficiază de tratament etiologic (al șocului, insuficienței respiratorii ș.a.) și de terapia alcalinizantă, în caz de acidemie moderată sau severă (pH_{act} $<$ 7,25).

Acidoza din sindroamele de deshidratare acută în cadrul bolilor diareice acute beneficiază de corectare în cadrul terapiei hidroelectrolitice (23).

4.2.6.4. COMA PRIN ACIDOZĂ RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie beneficiază de tratamentul bolii de bază (vezi capitolul 4.2.4.3. consacrat insuficienței respiratorii acute și cronice). Perfuzarea rapidă de $NaHCO_3$ este indicată numai în stopul respirator ; altfel tratamentul alcalinizant (cu $NaHCO_3$ sau THAM) nu are decît efecte tranzitorii.

4.2.6.5. COMA PRIN ALCALOZĂ METABOLICĂ

Alcaloza metabolică necesită rareori tratament, mai ales cînd este ușoară sau moderată și nu determină simptome și semne neurologice.

În alcalozele metabolice de origine gastrică (ex. stenoza hipertrofică de pilor, aspirație gastrică prelungită), se observă un răspuns favorabil la terapia de rehidratare. În aceste condiții, crește fluxul glomerular renal, ca și irigația tubului contort proximal și, prin excreția renală crescută de anioni HCO_3^- pe care o determină, se corectează și alcaloza metabolică. Administrarea de K^+ este utilă în aceste cazuri (în cantități egale cu necesarul de bază + pierderile estimate), ca și în *alcalozele metabolice induse de terapia diuretică*.

În alcalozele din hiperfuncția CSR, tratamentul este cel al bolii de bază.

---

* În acidozele metabolice severe cca 1/2 din valențele acide în exces sînt tamponate de sistemele tampon intracelulare ! Nu este necesară, deci, corecția integrală a deficitului de baze.

Scanned with OKEN Scanner

Alcaloza metabolică din sindromul Bartter (hiperaldosteronismul secundar) beneficiază de tratamentul cu inhibitori de prostaglandin-sintetază (indometacină 1—3 mg/kg/zi p.o. în 2 prize).

4.2.6.6. COMA PRIN ALCALOZĂ RESPIRATORIE

Manifestările neurologice ale alcalozei respiratorii beneficiază de tratamentul bolii de bază (ex. : al bolilor pulmonare acute, al situațiilor de stress psihic, durere etc.). *În sindromul acut de hiperventilație* sînt indicate : sedarea, terapia psihologică și — eventual — respirația într-un spațiu închis (prin efectele deprimante asupra centrului respirator exercitate de creșterea $PaCO_2$ determinate de această metodă).

4.2.7. COMELE TOXICE

4.2.7.1. COMA DIN INTOXICAȚIILE CU SUBSTANȚE DEPRIMANTE ALE SNC

Necesită următoarele măsuri terapeutice :

- anamneză, examene specifice toxicologice pentru confirmare, eventual dozarea concentrației serice de substanță toxică (care permite o apreciere obiectivă a severității intoxicației) ;
- intubație traheală*, pregătirea materialului și aparaturii pentru intervenție promptă în caz de stop respirator, administrare de O_2, FiO_2 100% ;
- instituirea unei linii centrale de perfuzie endovenoasă pentru tratament lichidian, administrare de droguri vasopresoare (dopamină în perfuzie endovenoasă titrată) pentru menținerea unei presiuni arteriale medii ~ 100 mmHg ; cateterizarea vezicii urinare și monitorizarea diurezei (diureza trebuie menținută la valori mai mari de 4 ml/kg/oră) ;
- administrarea de glucoză intravenos pentru combaterea hipoglicemiei (glucoză sol. 30% 0,5 g/kg i.v. inițial, apoi administrare constantă de glucoză sol. 10% în perfuzie endovenoasă pentru a menține glicemia între 100—150 mg%) ;
- intubație gastrică* (după intubare prealabilă a căii respiratorii !), copilul stuporos fiind plasat cu extremitatea cefalică în poziție declivă, practicarea de spălătură cu soluție NaCl N/2, administrarea pe sondă de cărbune activat și purgativ salin ;
- diureză osmotică alcalină în intoxicația cu barbiturice (necesită administrare de mari cantități de lichide : 1,5—2 ori necesarul bazal ; debitul urinar trebuie să depășească 4 ml/kg/oră iar densitatea urinară $< 1\,000$, pH urinar $> 7{,}0$; se administrează în lichidele perfuzate $NaHCO_3$ 3—4 mEq/kg = 2 mEq/kg i.v. într-o oră, iar restul de 2 mEq/kg în perfuzie endovenoasă constantă, în 6—10 ore ; se administrează și manitol

---

* Iritația traheală produsă de intubare, ca și intubația gastrică, are drept consecințe descărcarea simpatică, cu hipertensiune arterială, tahicardie, aritmii (ocazional, extrasistole ventriculare). Mai rar, la bolnavul cu hipoxie severă, produce descărcare vagală, cu bradicardie sau stop cardiac. Profilaxia constă în oxigenare adecvată prealabilă (administrare de O_2, FiO_2=100%) și administrare de atropină i.v. (0,01 mg/kg).

Scanned with OKEN Scanner

1 g/kg i.v., doză unică, în perfuzie timp de 20 minute, inițial ; este necesară monitorizarea frecventă a ionogramei serice — atenție la K^+ ! — și a osmolarității serice, 1,9) ;

• combaterea stazei și secrețiilor în căile aeriene (schimbare orară a poziției, fizioterapie, antibiotice în caz de comă prelungită) ;

• practicarea hemodializei sau hemoperfuziei pe cărbune activat în intoxicațiile severe cu barbiturice sau glutetimidă ;

• luarea în considerare a antidoturilor specifice :

a) Nalorphan (Naloxone®) 0,1 mg/kg i.m. sau i.v. în intoxicația cu morfină și alte narcotice* ;

b) fizostigmină i.v. (cu durată scurtă de acțiune) în intoxicația cu antidepresoare triciclice.

Principalele erori și capcane în tratamentul comelor toxice cu deprimante ale SNC (inclusiv coma etilică) sînt prezentate în tabelul 58.

Tabelul 58

Erori și capcane în tratamentul comelor toxice din intoxicațiile cu deprimante ale SNC (inclusiv coma etilică)
(după Plum și Posner, 14)

EROAREA	CONSECINȚA
1. Nu se practică screening-ul toxicologic în orice comă de etiologie neprecizată la copil	Absența diagnosticului etiologic
2. Subaprecierea riscului intoxicației (în special în coma alcoolică) ; nesupravegherea adecvată a bolnavului	Bolnavul intră „neașteptat" în comă
3. Ignorarea particularităților de evoluție a comelor toxice prin deprimante ale SNC (debut întîrziat în intoxicația cu litiu, evoluție fluctuantă în intoxicația cu glutetimid	Tratamentul intensiv este întîrziat sau scurtat intempestiv
4. Nu se oxigenează adecvat bolnavul și nu se administrează atropină înainte de IOT/INT, intubație gastrică	Aritmii cardiace severe, stop cardiac
5. Lavaj gastric fără IOT/INT prealabilă la un bolnav stuporos sau comatos	Risc de aspirație ; pneumonie de aspirație
6. Încercare de IOT/INT necalificată	Edem glotic
7. Încercare necalificată de cateterism percutan al unei vene centrale (subclavie, femorală)	Pneumotorax, hematom femoral
8. Hidratare excesivă, în condițiile unei diureze scăzute	Insuficiență cardiacă congenitală, pulmon de șoc
9. Nu se practică examen bacteriologic (culturi inclusiv) zilnic prin aspiratul traheal, secreții respiratorii și se omite antibioterapia în comele prelungite	Pneumonie de suprainfecție
10. Absența poziționării adecvate și a îngrijirii punctelor de compresiune (decubit prelungit)	Escare de decubit și neuropatii prin compresiune — sechele ale comelor prelungite

* Are o durată de acțiune de 2—3 ore, mai scurtă decît a multor narcotice, în special a Metadonei, necesitînd administrare repetată. Poate fi încercată și în comele etilice severe și alte intoxicații cu medicamente sedative.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.7.2. COMA DIN INTOXICAȚIA ALCOOLICĂ (alcool etilic)

Principiile terapeutice specifice — în rest tratamentul se suprapune peste acela al comelor prin intoxicații cu deprimante ale SNC, vezi mai sus — sînt :

— evacuarea gastrică, după prealabilă intubare nazo- sau orotraheală ;

— combaterea hipoglicemiei, principalul risc metabolic în coma alcoolică la copil, prin administrarea imediată i.v. de soluție de glucoză 30% 0,5—1 g glucoză/kg, urmată de perfuzie endovenoasă de glucoză 15—20%, în care se adaugă electroliții necesari și vitamină B_1 100 mg ;

— ventilație asistată în cazurile severe ;

— în caz de alcoolemie $>$ 6 g/l, este indicată epurarea extrarenală.

4.2.7.3. COMA DIN INTOXICAȚIA CU ETILENGLICOL

Obiectivele majore ale terapiei sînt :

— combaterea hipoxiei prin intubație, ventilație asistată, administrare de O_2, inițial FiO_2 100%, apoi 50% ;

— corectarea de urgență a acidozei metabolice prin administrare de soluție semimolară de $NaHCO_3$ i.v. (vezi pag. 212) ;

— tratamentul convulsiilor prin administrarea de diazepam, i.v. ;

— tratamentul specific cu alcool etilic. Etilenglicolul este metabolizat în ficat de către alcooldehidrogeneza microzomală la acid oxalic. Dacă se saturează alcool dehidrogenaza hepatică cu alcool etilic, etilenglicolul se elimină ca atare în urină. Practic, se instituie o perfuzie endovenoasă cu glucoză 10% și electroliții necesari ; se injectează apoi i.v. alcool etilic, inițial 0,75 ml — 1 ml/kg sol. 5%, urmată de administrarea a 0,5 ml/kg la 4 ore, pentru a menține nivele sanguine de alcool etilic $\simeq$ 0,1 g% ; criteriul de eficacitate este dispariția oxaluriei.

4.2.7.4. COMA DIN INTOXICAȚIA CU ALCOOL METILIC

Necesită :

— corecția marilor tulburări metabolice acute (hipoglicemia, acidoza metabolică), menținerea funcțiilor vitale, tratamentul convulsiilor ;

— perfuzie endovenoasă de alcool etilic pentru a împiedica metabolizarea sa hepatică în metaboliți toxici și eliminarea alcoolului metilic ca atare pe cale renală (vezi cap. 4.2.7.3.) ;

— asistență oftalmologică ;

— dializă peritoneală sau hemodializă de urgență (referitor la toxicele dializabile, vezi tabelul 59).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 59

Lista toxicelor dializabile (după Ch. E. Mize, 9)*

Barbiturice

Glutetimida

Deprimante ale SNC, sedative, tranchilizante

Difenilhidantoină
Primidonă
Meprobamat
Ethchlorvinol
Ethinamate
Metiprilon
Difenhidramină
Metaqualan
Gallamină
Paraldehidă
Cloralhidrat
Clordiazepoxid

Antidepresive (inclusiv triciclice)

Amfetamină
Metamfetamină
Antidepresoare triciclice
IMAO

Alcooli

Etilic
Metanol
Izopropilic
Etilenglicol

Analgezice

Acid acetilosalicilic
Metilsalicilat
Acethophenitidin
Dextropropoxyphene
Paracetamol

Metale

As
Cu
Ca
Fe
Pb
Li
Mg
Hg
K^+
Na^+
Sr^-

Halogenuri

Br
Cl
I
F

Toxice endogene

NH_4^+
Acid uric
Bilirubină
Acid lactic
Porfirină
Cistină

Endotoxine
NaCl („intoxicația cu sare")
H_2O (intoxicația cu apă)

Alte toxice

Tiocianat
Anilină
KCl
Acid boric
Bicromat de K
Acid cromic
Digoxin
Citrat de Na
Dinitro-ortocresol
Amanita phalloides
CCl_4
Ergotamină
Ciclofosfamid
5-fluorouracil
Metotrexat
Camfor
Tricloretilenă
Clorpropamidă

* Metodele „neconvenționale" de eliminare a toxicului sînt : hemodializa, dializa peritoneală și exsanguinotransfuzia (ultima pentru substanțele toxice care rămîn în sînge, legate de eritrocite (CO) sau care produc methemoglobină : coloranți anilinici, nitriți, nitrați, bromați, clorați, sulfamide, nitrobenzen, phenazopiridină.

4.2.7.5. COMA DIN INTOXICAȚIA CU PESTICIDE ORGANOCLORURATE

Terapia constă în :

— provocare de vărsături (mecanic ; prin folosirea apomorfinei 0,1 mg/kg i.m., urmată de administrarea de Nalorphan ® 0,1 mg/kg i.m. după producerea vărsăturii pentru a combate despresiunea respiratorie ; cu ajutorul siropului de ypeca 10—15 ml p.o.), purgație salină ;

— evitarea timp de 3 zile a grăsimilor de aport alimentar pentru a evita solubilizarea și absorbția toxicului ;

— tratament simptomatic al stării de comă și convulsiilor.

4.2.7.6. COMA DIN INTOXICAȚIA CU PESTICIDE ORGANOFOSFORATE

La primul eșalon medical este indicată inițierea atropinizării (atropină 1 mg s.c., dacă bolnavul nu este în stare comatoasă sau în anoxie majoră), decontaminarea cutanată* (spălarea rapidă, apă și săpun din abundență), transportarea de urgență la spital.

* Dacă pătrunderea toxicului se face pe cale cutanată.

Scanned with OKEN Scanner

Atitudinea în spital este :

— lavaj gastric, administrarea de purgativ salin ;

— atropinizarea cu doze mari de atropină (0,02—0,05 mg/kg, repetat la 5—10 min.) pînă la apariția semnelor clinice de atropinizare*, care se continuă 24—48 ore ;

— utilizarea reactivatorilor de colinesterază : Contrathion®, Pralidoxim, PAM, în perfuzie endovenoasă lentă, 200 mg dizolvate în 250 ml soluție salină izotonă, administrare a 25—50 mg/kg în 15—30 min. (fără a depăși 7—10 mg/kg/min.), doze care se repetă la intervale de 3—8 ore sau Toxogonin® (Obidoxim) : 4—8 mg/kg/doză i.v., la 5 min. după prima injecție de atropină ; dozele se pot repeta după 1—2 ore. Criteriul de eficacitate a reactivatorilor de colinesterază este reapariția activității colinesterazice testate cu hîrtie-test specifică ;

— intubație, ventilație artificială cu presiune pozitivă în expir pentru a combate edemul pulmonar, aspirația secrețiilor, administrare de oxigen ;

— tratamentul convulsiilor ;

— tratamentul aritmiilor cardiace ;

4.2.7.7. COMA DIN INTOXICAȚIA OXICARBONATĂ

Măsurile terapeutice sînt :

- scoaterea bolnavului cît mai rapidă din atmosfera toxică ;
- oxigenoterapie izobară în caz de intoxicație ușoară (sub izoletă, în prezența respirației spontane, FiO_2 100% în primele 3 ore, FiO_2 50% în următoarele 3 ore, FiO_2 30% în intervalul 6—24 ore de la inițiere) ;
- oxigenoterapie hiperbară, practicată în condiții de intoxicație severă, în primele 6 ore ! Crește cantitatea de O_2 dizolvată în plasmă, ameliorează hipoxia tisulară, favorizează utilizarea tisulară a O_2, permite disocierea mai rapidă a carboxihemoglobinei și carboximioglobinei ;
- exsanguinotransfuzie ;
- tratamentul unor complicații majore :

— intubație, ventilație asistată în caz de încărcare traheobronșică sau perturbare a centrilor de comandă ai respirației ;

— terapie lichidiană în caz de colaps (risc de edem pulmonar acut !, terapie lichidiană sub controlul PVC !) ;

— ventilație asistată + presiune pozitivă în expir + perfuzie endovenoasă lentă de fenopiridină 0,33 mg/kg/zi ± Diazepam 1—2 mg/kg/zi i.v. în caz de edem pulmonar acut.

4.2.7.8. COMA DIN INTOXICAȚIA SALICILICĂ ACUTĂ („salicilismul acut")

Prima cerință a terapiei specifice o constituie monitorizarea concentrațiilor serice de medicament ; fig. 37 înfățișează predicția severității intoxicației salicilice în raport cu nivelurile serice realizate.

---

* Midriază, uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, *flush* cutanat.

Scanned with OKEN Scanner

În continuare se recomandă :

• scăderea absorbției de substanță toxică ingerată (producerea de vărsături, spălătură gastrică, purgativ salin, administrarea de cărbune activat pe sonda endogastrică) ;

• creșterea excreției urinare a salicilaților : diureză forțată alcalină (vezi cap. 4.2.7.1.) în intoxicațiile severe cu comă și depresiune respiratorie ;

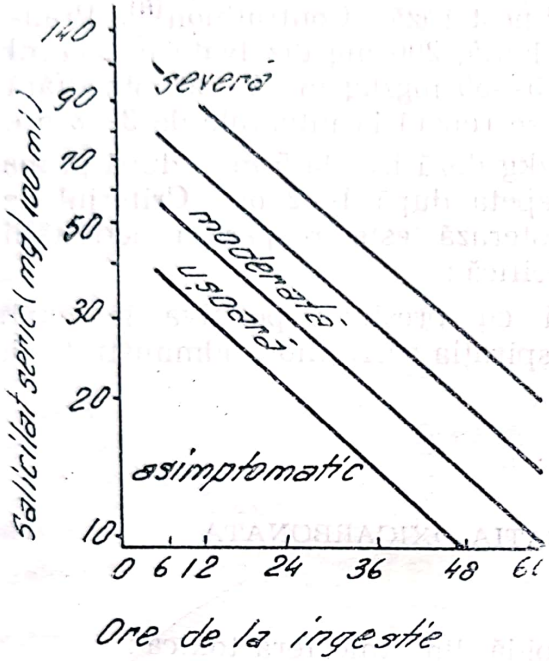


Fig. 37 — Nomograma Done. Aprecierea severității intoxicației cu salicilați pe baza nivelelor serice de salicilat.

• combaterea deshidratării prin administrarea de lichide în perfuzie endovenoasă ;

• combaterea hipoglicemiei prin administrarea de soluție de glucoză 10% ca vehicul pentru electroliți ;

• combaterea acidozei metabolice și cetonemiei la copilul sub 4 ani ; se pare că în acest sens efecte mai bune decît bicarbonatul de sodiu au soluțiile electrolitice conținînd lactat de Na (ex. : Ringer lactat ; lactatul de sodiu este metabolizat hepatic în ciclul Krebs la CO_2, care este convertit apoi în ion HCO_3^-, 23) ;

• administrarea de vitamină K_1 1—5 mg i.v. (Fitomenadion ®), care poate combate parțial manifestările hemoragice ;

• tratamentul hiperpirexiei prin mijloace fizice (frecarea tegumentelor cu burete cu apă rece, saltea cu apă cu gheață) ;

• poate fi necesar tratamentul anticonvulsivant acut (în general Diazepam i.v., în dozele curent recomandate) ;

• metodele „neconvenționale" de creștere a eliminării toxicului (exsanguinotransfuzia, dializa peritoneală sau hemodializa) sînt indicate la niveluri ale salicilemiei $>$ 100 mg %, în caz de comă profundă cu deprimare respiratorie, insuficiență renală acută, sau cînd nu se observă răspunsuri terapeutice adecvate la terapia conservatoare.

4.2.8. COMELE DIN BOLILE CONGENITALE DE METABOLISM

4.2.8.1. MĂSURILE TERAPEUTICE ÎN BOLILE EREDITARE DE METABOLISM CARE DETERMINĂ MANIFESTĂRI ACUTE (INCLUSIV SEMNE DE SUFERINȚĂ NEUROLOGICĂ) ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Măsurile terapeutice, unele cu caracter de extremă urgență și care trebuie să fie concomitente cu investigațiile diagnostice, constau în :

• corectarea acidozei și insuficienței circulatorii periferice ;

• asigurarea aportului caloric (prin soluții glucozate !) și hidroelectrolitic ;

Scanned with OKEN Scanner

• exsanguinotransfuzie pentru îndepărtarea metaboliților anormali acumulați (vezi și tabelul 59) ;

• terapia megavitaminică care furnizează cofactori enzimatici. Indicațiile și dozele terapiei megavitaminice sînt prezentate în tabelul 60.

Tabelul 60

Indicațiile terapiei megavitaminice
(după L. A. Barness, citat de 16)

Vitamina B_1 — boala Leigh
Niacina — boala Hartnup
Vitamina B_6 — homocistinuria ; convulsii piridoxino-dependente ; aciduria xanturenică
Vitamina B_{12} — acidemia metilmalonică
Biotina — acidemia propionică ; β-metil crotonil aciduria

Dozele zilnice indicate în terapia megavitaminică la sugar și copil
(după D. M. Danks, 50)

Vitamina B_1 (tiamina) : 50 mg
Vitamina B_2 (riboflavina) : 50 mg
Biotina : 100 mg
Vitamina PP (niacina) : 600 mg
Vitamina B_6 (piridoxina) : 50 mg
Vitamina B_{12} : 1 mg
Acidul folic : 15 mg
Acidul ascorbic : 3 000 mg.

• restricții dietetice (în fenilcetonurie, cetoaciduria cu catenă ramificată, homocistinuria, galactozemia ereditară, intoleranța ereditară la fructoză ;

• terapia de substituție (cortizol și DOCA, tiroxină) în tulburările de hormonosinteză congenitale ;

• experimental, s-a încercat transplantul de ficat (allografa) pentru înlocuirea unor enzime specifice ereditar deficitare (glicogenoze, cetoaciduria cu catenă ramificată și altele).

4.2.8.2. ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN BOLILE EREDITARE DE METABOLISM CARE PRODUC MANIFESTĂRI ACUTE (INCLUSIV NEUROLOGICE) ÎN AFARA PERIOADEI DE SUGAR

Principiile terapeutice sînt aceleași ca în perioada neonatală ; de obicei este vorba de variante minore ale acelorași anomalii care se manifestă prin simptome acute în perioada neonatală.

Tratamentul hipoglicemiei cetonice, care produce somnolență, tremurături, ataxie este prezentat în capitolul 4.2.3.2.B.

În cazurile mai severe de manifestări neurologice în afara perioadei neonatale poate fi indicată practicarea dializei peritoneale (acidoza lactică congenitală, alte boli rare ereditare de metabolism care conduc la acumularea excesivă de acizi organici, ex. : cetoaciduria cu catenă ramificată, deficitul OCT și alte anomalii ale ciclului ureei care conduc la hiperamoniemie).

Scanned with OKEN Scanner

4.2.9. COMELE DIN INFECȚIILE ȘI INFLAMAȚIILE DIFUZE ALE SNC

4.2.9.1. COMA DIN LEPTOMENINGITELE ACUTE BACTERIENE (meningitele purulente)

A. *Monitorizarea bolnavului* implică urmărirea parametrilor înfățișați mai jos :

— numărul de leucocite și formula leucocitară zilnic ;
— numărul de trombocite zilnic, pînă la normalizare ;
— examenul LCR (inițial, la 24—36 ore*, la finele primei săptămîni de evoluție și la externare în caz de evoluție favorabilă) ;
— examenul neurologic, repetat ;
— activitatea convulsivantă ;
— măsurarea zilnică a perimetrului cranian** ;
— ionograma sanguină, osmolaritatea sanguină, ionograma urinară și osmolaritatea, pentru depistarea complicării meningitei cu SIADH (posibilitate relativ frecventă, 56).

B. *Măsurile terapeutice* impun :

— terapie lichidiană (care vizează combaterea șocului în meningitele cu germeni Gram negativi și SIADH ; pentru ultimul aspect vezi cap. 4.2.6.2.) ;

— tratamentul antibiotic de urgență, cu doze mari de antibiotice, administrate parenteral, pe cît posibil intravenos. Tabelul 61 înfățișează combinațiile de antibiotice elective, în funcție de vîrsta copilului și germenii etiologici cei mai frecvenți pentru fiecare categorie de vîrstă, în cazul că germenele nu a fost izolat încă (terapia antibiotică inițială), intervalele dozelor terapeutice și durata totală a tratamentului antibiotic.

Tabelul 61

Combinațiile antibiotice elective inițiale, dozele utilizate și durata tratamentului în leptomeningitele bacteriene acute la nou-născut, sugar și copil
(după D. Levin, F. C. Morris, 9)

A. *Combinații de antibiotice* :

nou-născut → 6 săptămîni : Ampicilină + un antibiotic aminoglicozidic
6 săptămîni → 6 ani : Ampicilină + Cloramfenicol
>6 ani : Penicilină
După izolarea germenului tratamentul antibiotic va fi adaptat etiologiei și antibiogramei !

B. *Dozele principalelor antibiotice utilizate în terapia leptomeningitelor acute în practica pediatrică** :*

1. Ampicilină
nou-născut : 100 mg/kg/zi i.v. în 2 prize zilnice ;
>7 zile : 150—200 mg/kg/zi i.v. în 4 prize zilnice (maximum 10—12 g/zi la copilul mare)
2. Gentamicină**
nou-născut : 5 mg/kg/zi i.m. sau i.v. în 2 prize ;
> 7 zile : 7,5 mg/kg/zi (6 mg/kg/zi peste 2 ani) i.m. sau i.v. în 3 prize zilnice

---

* După 24—36 ore de terapie antibiotică corectă, eficientă, LCR trebuie să nu mai conțină germeni.

** Pentru depistarea apariției, la sugar, a unui hematom subdural sau hidrocefaliei meningitice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 61 (continuare)

3. Cloramfenicol***
   <7 zile: 25—50 mg/kg/zi în 2 prize zilnice (50—100 mg/kg/zi în 4 prize la bolnavul în vîrstă de peste 2 luni)
4. Penicilină G: 150 000—250 000 u.i./kg/zi, în 4—6 prize zilnice (maximum 20 000 000 u.i./zi la copilul mare)

C. *Durata totală a tratamentului antibiotic* (valori medii):
nou-născut: 21 zile de la prima cultură a LCR sterilă (14 zile de la prima cultură a LCR sterilă în infecțiile cu streptococ din grupul B);
6 săptămîni → 6 ani: 10—14 zile în total în caz de evoluție favorabilă;
> 6 ani:
— 7 zile Penicilină „G" pentru meningita meningococică;
— 14 zile Penicilină „G" pentru meningita pneumococică și streptococică.

* Dozele cele mai mari și intervalele cele mai scurte dintre administrări sînt indicate pentru a atinge concentrații eficiente în LCR.
** Gentamicina se administrează intrarahidian în meningitele cu germeni sensibili, care prezintă încă culturi pozitive la 24—36 de ore de la debutul terapiei generale. Dozele sînt de 1—5 mg pe administrare. Se poate utiliza și intraventricular în caz de ventriculită.
*** Nu se administrează la nou-născut!

— administrarea de Manitol i.v. pentru combaterea ECA și cortitcoizi cu indicații foarte stricte (vezi și cap. 4.2.9.4.);

— tratamentul complicațiilor: revărsatele subdurale (vezi cap. 3.1.3.2.A, vol. I), hidrocefalia, starea de rău epileptic (vezi cap. 4.2.11) și convulsiile;

— terapia sechelelor după ieșirea bolnavului din starea de comă (convulsii recurente, întîrziere mentală, surditate, deficite motorii).

4.2.9.2. COMA DIN LEPTOMENINGITA TUBERCULOASĂ

A. *Tratamentul antiinfecțios.* Tratamentul antibiotic și chimioterapic trebuie să fie intensiv și comportă*:

— administrarea HIN 10 mg/kg/zi + Rifampicină 10 mg/kg/zi continuu (7/7) timp de 3 luni, parenteral inițial, apoi *per os*;

— administrarea HIN 20 mg/kg/zi + Rifampicină 15 mg/kg/zi, discontinuu (2/7) alte 3 luni;

— administrarea HIN 20 mg/kg/zi, discontinuu (2/7) încă 6 luni.

Tratamentul intrarahidian este rezervat formelor grave, formelor care continuă să se agraveze sub tratament general, formelor cu blocaj rahidian și formelor cu bacil Koch rezistent la HIN și Rifampicină.

B. *Tratamentul antiinflamator.* Se utilizează δ-cortizon 2 mg/kg zi la sugar, 1,5 mg/kg/zi la preșcolar și 1 mg/kg/zi la școlar timp de 2—3 săptămîni, apoi dozele se scad progresiv în decurs de cîteva săptămîni.

C. *Tratamentul suportiv.* Vizează următoarele obiective:

— menținerea echilibrului nutrițional (alimentație enterală cu debit constant, nutriție parenterală totală), a echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic;

* În cazurile de meningită tuberculoasă determinată de forme rezistente de bacil Koch, tratamentul cuprinde regimuri chimioterapice individualizate (ca și în cazurile de intoleranță medicamentoasă).

Scanned with OKEN Scanner

— menținerea unei funcții ventilatorii adecvate ;
— tratamentul anticonvulsivant ;
— terapia complicațiilor (suprainfecțiile bacteriene, SIADH etc.).

Uneori poate fi necesară utilizarea măsurilor neurochirurgicale de decompresiune sau de derivație a LCR.

D. *Tratamentul recuperator.* Se adresează sechelelor motorii, senzoriale și psihice ale leptomeningitei tuberculoase.

4.2.9.3. MENINGITELE ACUTE VIRALE

Realizează rareori stare comatoasă (sînt, de fapt, în acest caz meningoencefalite virale). Necesită în principal terapie suportivă ; terapia antivirală nu este disponibilă în cele mai multe cazuri.

4.2.9.4. COMA DIN INFECȚIILE VIRALE CARE AFECTEAZĂ SNC

A. *Meningoencefalitele primitive.* Coma beneficiază în primul rînd de terapie suportivă. O mențiune aparte o necesită meningoencefalita herpetică, prin problemele de diagnostic și terapie pe care le ridică.

La nou-născut, meningoencefalita este dată de infecția maternă genitală cu virus herpes simplex tip 2 și infectarea fătului în momentul trecerii prin filiera pelvigenitală. La copilul mare și adolescent, meningoencefalita apare în asociere cu infecții genitale recente (mai rar orale) cu herpes virus simplex tip 1.

Clinic, meningoencefalita la copilul mare și adolescent debutează cu stare confuzională, adesea acompaniată de cefalee, febră și convulsii. Evoluția poate fi acută (în cîteva ore în formele fulminante !) spre stupor, comă, precedată sau însoțită de aspectele caracteristice ale interesării lobului temporal. La unii bolnavi, predomină simptomele și semnele date de predilecția virusului de a interesa porțiunile inferomediale ale lobului frontal și temporal : delir agitat, cu halucinații olfactive și vizuale, convulsii focale, pierderea memoriei și comportament psihotic, afazie, hemipareză. Există semne motorii frecvent, la debutul comei (tremor al extremităților, tremor facial, tremor truncal, uneori paralizii de nervi cranieni).

Paraclinic, examenul LCR are presiunea crescută, prezintă pleiocitoză ușoară ↘ moderată (10—1 000 elemente/mm^3), frecvent mononucleară*, un număr de pînă la 500 eritrocite/mm^3, proteinorahie crescută (→800—900 mg/dl), glicorahia mai des normală, uneori scăzută. EEG este totdeauna modificată, un aspect distinctiv l-ar constitui undele periodice, ample, lente de 1 c/sec., ascuțite, prezente pe una sau ambele derivații posterioare ; prezența lor ar constitui și un semn de prognostc prost.

Scintigrafia cerebrală este, de asemenea, adesea anormală chiar de la debut, relevînd o captare crescută a radioizotopului în ariile necrotice din lobul temporal. Examenul TCA poate fi normal sau evidențiază existența de arii hipodense, cu contrast accentuat în unul sau ambii lobi temporali.

Anatomopatologic se constată distrucție neuronală extensivă în emisferele cerebrale, cu predilecție în porțiunile mediale ale lobului temporal ca și în alte structuri limbice, insulă, *gyrus cingulae,* zona inferioară a lobului frontal. Distrucția neuronală este acompaniată de invazia perivasculară cu celule inflamatorii și de proliferarea microglială, cu formarea de noduli gliali. Endoteliul vaselor cerebrale este tumefiat și, deseori, proliferat. Diapedeza eritrocitelor în țesutul cerebral produce peteșii sau hemoragii în ariile de necroză. Aspecte caracteristice le reprezintă incluziile Cowdry tip A în neuroni și celulele gliale.

Diagnosticul diferențial necesită excluderea :
- unei intoxicații medicamentoase ;
- stuporului catatonic ;

* LCR poate fi normal la debut !

Scanned with OKEN Scanner

prezenței unui hematom subdural sau a unei alte formațiuni expansive supratentoriale, datorită edemului focal și asimetric al lobului temporal și al necrozei neuronale, conducînd la existența de semne focale. Și examenul arteriografic poate crea confuzii, demonstrînd tumefierea lobului temporal, iar la scintigrafie aspectul de „rupere focală" a barierei hematoencefalice este asemănător cu cel din tumorile cerebrale.

În cazurile dificile, *diagnosticul definitiv* este pus de biopsia cerebrală, cu examen în imunofluorescență și culturi virusologice din țesuturile prelevate.

Tratamentul. În condițiile unui diagnostic precoce, tratamentul cu perfuzii endovenoase de vidarabină (Vira-A®)*, 15 mg/kg/zi, timp de 10 zile, asociat măsurilor suportive, poate avea efecte favorabile (115). Netratată, mortalitatea acestei meningoencefalite este foarte mare !

B. *Coma din encefalomielitele acute parainfecțioase.* Beneficiază, în afara măsurilor nespecifice, de terapie intensivă, de utilizarea corticoterapiei, asociată eventual cu alte imunosupresoare.

C. *Coma produsă în encefalopatiile acute toxice* („ECA infecțios"). a) *Metode „fiziologice" de tratament.* 1. *Diminuarea aportului de lichide* se supune regulii enunțate deja anterior (sindromul de HIC) de a stabili aportul optim necesar la 1 000 ml/m^2/zi. Foarte importantă este însă, evitarea cu orice preț atît a deshidratării, cît și a hiperhidratării, ca și perturbările electrolitice și în acest cadru mai ales hiponatremia, factor de agravare a ECA. Se va ține seama, în estimarea necesarului de lichide, de starea de hidratare apreciată clinic, greutatea corporală (cîntărire zilnică), diureză, eventuale pierderi de lichide digestive, ca și de informațiile oferite de ionogramă, proteinemie și hematocrit.

2. *Hiperventilația mecanică* practicată în scopul unei ușoare hipocapnii (cu monitorizarea gazelor sanguine, sau cel puțin determinarea Astrup a CO_2) reduce hipertensiunea intracraniană prin vasoconstricție cerebrală. Metoda este utilă în formele grave de edem cerebral acut, care amenință prognosticul vital imediat, deși nu constituie o modalitate specifică de tratament, exceptînd cazul în care sindromul de hipertensiune intracraniană apare în cursul unei insuficiențe acute respiratorii, ca urmare atît a edemului cerebral (legat de infecția cauzală, hipoxie, acidoză etc.), cît și de expansionarea spațiului vascular cerebral (urmare a hipercapniei și hipoxiei).

3. Ca o metodă înrudită cu precedentele se înscrie *oxigenoterapia hiperbară* ce vizează reducerea fenomenelor de hipertensiune intracraniană prin vasoconstricție cerebrală ca urmare a hiperoxiei obținute astfel. Deși puțin folosită în pediatrie sub forma barocamerei, ea poate fi totuși ușor de realizat sub forma ventilației mecanice cu presiune pozitivă continuă și la concentrații de oxigen alese în funcție de determinările seriate ale PaO_2.

4. *Controlul tensiunii arteriale* și menținerea valorilor sale prin mijloace terapeutice în limite normale constituie un obiectiv important al tratamentului, cunoscîndu-se efectul nefavorabil al hipertensiunii arteriale asupra fenomenelor de hipertensiune intracraniană, cît și a edemului cerebral în sine.

---

* Evidențele recente sînt în favoarea încercării acestui tratament și în unele encefalite virale la bolnavii cu imunodepresie cronică produse de varicela-zoster sau virus citomegalic.

Scanned with OKEN Scanner

Se vor evita administrările intravenoase a unor volume mari de lichide în ritm rapid, în special a substanțelor cu remanență vasculară (sînge, plasmă, substituenți de plasmă etc.), ca și administrarea excesivă de sodiu (clorură sau bicarbonat). Se vor evita drogurile hipertensoare. Trebuie precizat însă, că menținerea în limite normale a valorilor tensionale nu controlează administrarea ratiei de întreținere de sodiu, ținînd seama de faptul că hiponatremia este unul dintre cei mai importanți factori de agravare a edemului cerebral acut. Aportul de sodiu va fi astfel ales încît să permită menținerea natremiei în limite normale și acoperirea pierderilor urinare de sodiu (ionogramă sanguină și urinară). În prezența unei acidoze metabolice severe, care necesită o corecție și în condițiile în care administrarea de sodiu este contraindicată (edeme, hipertensiune, hipernatremie), corectarea se va face cu THAM, evitînd bicarbonatul.

5. *Hipotermia*, metodă utilizată uneori la adult nu a fost încă folosită la copil în tratamentul edemului cerebral acut (la copil homeostazia termică are limite de siguranță foarte restrînse).

De altfel însă și eficiența la adult a metodei este discutată.

Există autori care-i contestă valoarea, afirmînd că hipotermia nu împiedică, ci doar întîrzie apariția edemului cerebral acut (R. Mc Laurin, citat de 98).

b) *Metode farmacologice de tratament.* 1. *Steroizii* reprezintă unul din mijloacele importante de tratament farmacologic în edemul cerebral acut, ce acționează prin restabilirea permeabilității barierei sînge-creier. Principala lor indicație se referă deci la edemul cerebral acut vasogen.

Preparatul de elecție este dexametazona.

Dozele recomandate sînt următoarele (i.v., i.m., sau p.o.) :

— sub 20 kg greutate corporală 2 mg/zi ca doză inițială și 1 mg/zi ca doză ulterioară ;

— între 20 și 50 kg : 5 mg/zi ca doză inițială și 2 mg/zi ca doză ulterioară ;

— peste 50 kg : 10 mg/zi ca doză inițială și 5 mg/zi ca doză ulterioară.

Doza zilnică se fracționează în administrări la 6—8 ore.

Efectul de reducere a hipertensiunii intracraniene devine manometric evident după 1—2 ore, iar clinic după 6—8 ore.

Tratamentul poate fi continuat timp îndelungat în formele cronice de edem cerebral (tumori cerebrale de exemplu) pînă în momentul rezolvării neurochirurgicale. Întreruperea tratamentului poate fi bruscă dacă durata totală a corticoterapiei nu a depășit 7 zile. În caz contrar, se recomandă reducerea progresivă a dozelor. Unii autori semnalează, în cazul administrării îndelungate, posibilitatea apariției corticodependenței cerebrale, caracterizată prin accentuarea fenomenelor de hipertensiune intracraniană la încercarea de scădere a dozelor.

În acest caz, se recomandă reluarea dozelor mari inițiale, cu scăderea ulterioară a dozelor mult mai lent.

2. *Substanțele osmotice active* acționează nespecific prin deshidratare celulară ca urmare a creșterii presiunii coloid-osmotice în lichidele extracelulare.

Scanned with OKEN Scanner

Indicația majoră a utilizării substanțelor osmotic active o constituie tipul citotoxic de edem cerebral. Ele sînt formal contraindicate în edemul cerebral vasogen întrucît, ca urmare a alterării de permeabilitate capilară cerebrală, se pot acumula în interstițiul cerebral, unde prin efect osmotic amplifică acumularea de apă.

Sînt rareori indicate în tratamentele de lungă durată, în care de elecție rămîne dexametazona, la care de necesitate poate fi asociat dintre substanțele osmotic active, glicerolul.

Preparatele recomandate sînt următoarele :

— manitol : 1,5—2 g/kg/zi (soluția are concentrația de 10—20%) în perfuzie endovenoasă, fracționînd doza zilnică în patru perfuzii scurte de aproximativ 30 minute, la fiecare 6 ore ;

— ureea în doze de 1—1,5 g/kg/zi (soluție 30%) se administrează în același fel ;

— glicerolul : în doze de 0,5—2 g/kg/zi (soluție 10%) poate fi administrat fie endovenos, fie *per oral ;*

— mai puțin utilizat este sorbitolul (1 g/kg/zi ; soluție 20%).

Efectul substanțelor osmotic active este rapid. Presiunea LCR scade la 30—60% din valorile inițiale, după 30—60 minute.

Efectul durează 4—6 ore (de aici necesitatea fracționării dozei zilnice în 4 administrări la 6 ore interval).

Dintre preparatele osmotic active, cea mai importantă reducere a presiunii intracraniene o realizează ureea. Se notează însă un fenomen de „rebound" la întreruperea administrării de substanțe osmotic active, care este maxim pentru uree, mediu pentru manitol și sorbitol și nul pentru glicerol.

3. *Administrarea de diuretice.* Acetazolamida (Diamox), inhibitor al anhidrazei carbonice are efect favorabil în hipertensiunea intracraniană din edemul cerebral acut, ca urmare a reducerii producției de LCR, însă a fost încă puțin utilizată în pediatrie.

Furosemidul, în doze de 1—3 mg/kg, recent recomandat, pare util atît în administrările de lungă durată, cît mai ales ca tratament acut.

Utilizarea diureticelor, ca și a substanțelor osmotic active, obligă la supravegherea riguroasă a balanței hidroelectrolitice și echilibrului acido-bazic.

c) *Metodele adjuvante neurochirurgicale.* Metodele neurochirurgicale constau, în afara rezolvării operatorii a unor cauze de edem cerebral focalizat (tumori, abcese cerebrale etc.), în metode nespecifice de decompresie chirurgicală. Acestea, deși încă prea puțin utilizate, își au principala indicație în acele forme „disperate" de edem cerebral în care evoluția fatală este iminentă. Se poate recurge la tehnici de decompresie subtemporală prin trepanare, sau craniectomie largă în scop decompresiv.

Tratamentul sindromului Reye — formă particulară de encefalopatie acută toxică la sugar și copil

Principiile terapeutice sînt următoarele :

- Terapia intensivă scade mortalitatea, altfel redutabilă.

Scanned with OKEN Scanner

• Diagnosticul precoce şi tratamentul cu soluţii glucozate intravenos* poate preveni deteriorarea funcţiilor cerebrale.

• Hipoxia tisulară trebuie combătută prin intubaţie±ventilaţie asistată, administrarea de oxigen, FiO_2 fiind între 50—100% şi PaO_2 trebuind să fie menţinută la ≃ 150 mm Hg, ca şi prin menţinerea circulaţiei sistemice.

• Complicaţiile metabolice trebuie tratate prompt.

• Creşterea presiunii intracraniene — cauză majoră de deces — trebuie corectată rapid, ceea ce necesită monitorizarea presiunii intracraniene şi tratamentul prompt al HIC.

Atitudinea practică este următoarea :

• administrarea în perfuzie endovenoasă de soluţie de glucoză 10—15%, în cantitate de 1,2 $l/m^2/zi$, ca vehicul pentru electroliţii necesari ; presiunea venoasă centrală trebuie menţinută la +2 — +4 cm H_2O (alţi autori recomandă glucoză 20—30% cu 40 mEq Na^+ şi 30 mEq/Cl^-/l în cantităţi de 1,6 $l/m^2/zi$, 9) ;

• monitorizarea constantelor vitale (tabelul 62) şi în special a datelor neurologice care permit aprecierea clinică a severităţii encefalopatiei (tabelul 63), instalarea unui cateter intraarterial pentru recoltări seriate de probe de sînge pentru examene de laborator** ;

Tabelul 62

Monitorizarea clinică a evoluţiei în sindromul Reye
(modificat după A. P. Mowat, 13)

I. CRITERII CLINICE
- Alura ventriculară, pulsul
- Presiunea arterială
- Frecvenţa şi amplitudinea respiraţiei
- Presiunea venoasă centrală
- Ingesta (lichide)
- Excreta (lichide)
- Starea de hidratare
- Circulaţia periferică (temperatura cutanată, timp de recolorare capilară)
- Severitatea interesării neurologice :
  1. Starea de conştienţă
  2. Funcţia neuromusculară
  3. Mărimea pupilei şi reflexul fotomotor
  4. Fund de ochi
- Semnele de hipertensiune intracraniană

II. INVESTIGAŢII PENTRU MONITORIZAREA EVOLUŢIEI ÎN SINDROMUL REYE

Ionograma serică	ECG
Glicemia	Presiunea intracraniană (traductor de presiune spidural !)
Osmolaritatea serică	
Gazele sanguine, Astrup	Timpul de protrombină
	GOT/GPT
Hemoglobina, hematocritul, număr leucocite, leucogramă, număr trombocite	Creatinfosfokinaza (CPK)
	Amoniemia

III. MODIFICĂRI OBSERVATE INIŢIAL ÎN CURSUL EVOLUŢIEI SINDROMULUI REYE ŞI CARE INDICĂ UN PROGNOSTIC PROST
- Progresiunea rapidă a semnelor neurologice spre stadiul IV
- Amoniemia > 30 µmol/dl
- Creatinfosfokinaza > 500 u.i./l
- Raportul GOT/GPT < 1
- EEG : lentoare marcată a traseelor
- Acizi graşi liberi (neesterificaţi) > 0,35 mEq/l

* Corectează hipoglicemia, normalizează catabolismul proteinelor tisulare şi lipoliza, prevenind — deci — acumularea NH_4^+ şi AGL cu efecte defavorabile asupra SNC (13).

** Durerea şi agitaţia în timpul recoltării pot creşte periculos HIC !

Tabelul 63

Criterii clinice de apreciere a severităţii în sindromul Reye (13, 84)

Parametrii de apreciat	1 Severitate uşoară	2 Severitate moderată	3 Stare severă	4 Stare foarte severă	5 Moarte cerebrală
Starea de conştienţă	Bolnav liniştit, apatic. Răspuns normal la stimuli verbali	Bolnav letargic. Procese mentale lente	Delir agitat, lipsa contactului cu mediul. Răspunsul la durere păstrat	Comă ; rigiditate de decerebrare Durerea produce exacerbarea posturii de decerebrare	Comă profundă ; păstrarea reflexelor spinale
Activitatea musculară	Normală ; fatigabilitate (preferă poziţia culcat)	Necoordonată	Necoordonată Mişcări ample Clonus intermitent	Opistotonus, spasm al extensorilor la membrele superioare şi inferioare	Paralizie flască
Respiraţia	Normală	Normală, sau frecvenţă respiratorie crescută	Normală sau frecvenţă respiratorie crescută	Frecvenţă respiratorie crescută, amplitudine respiratorie crescută	Absenţa respiraţiei spontane
Pupila	Mărime normală a deschiderii pupilare, răspuns la lumină normal	Mărime normală a deschiderii pupilare, răspuns la lumină normal	Midriază, răspuns fotomotor bun	Midriază, răspuns fotomotor lent	Midriază, reflex fotomotor abolit
Fundul de ochi	Normal	Normal	Angorjare venoasă	Dilataţie venoasă marcată ; edem papilar	Dilataţie venoasă marcată ; edem papilar

Scanned with OKEN Scanner

• monitorizarea presiunii intracraniene ; creşterile presiunii intracraniene trebuie tratate prompt cu Manitol 1—2 g/kg/doză, în perfuzie endovenoasă, în 30 minute. Menţinerea osmolarităţii serului la valori > 320 mMol/l previne instalarea ECA. Se poate utiliza pentru terapia HIC şi hiperventilaţia controlată. Cînd nu se reuşeşte controlul HIC cu aceste măsuri, este indicată decompresiunea neurochirurgicală bitemporală ;

• intubaţia traheală în toate cazurile, exceptînd acelea situate în stadiul I ;

• corectarea hipofosfatemiei, hipokaliemiei şi hipocalcemiei, cele mai frecvente complicaţii metabolice ;

• administrarea de vitamină K_1 5 mg i.m. sau 1 mg i.v. pentru a preveni sîngerările ; plasmă proaspătă sau sînge proaspăt, cînd este indicat ;

• întreruperea alimentaţiei orale, administrarea de Neomicină 100 mg/kg/zi pe sondă endogastrică, 5 zile şi lavaj colic pentru combaterea hiperamoniemiei.

Metodele terapeutice suplimentare, în stadiul încă experimental, sînt : dializa peritoneală, adaosul de insulină la perfuzia endovenoasă de glucoză, exsanguinotransfuzia* şi administrarea de l-citrulină.

4.2.10. COMELE PRIN ACŢIUNEA FACTORILOR FIZICI

4.2.10.1. COMA PRIN HIPERTERMIE ACCIDENTALĂ

Necesită măsuri „eroice" de terapie intensivă, rapide.

Bolnavul trebuie transportat de urgenţă la spital, plasat într-un vehicul răcoros, cu circulaţie bună de aer proaspăt, pe cît posibil dezbrăcat.

Sînt indicate ca măsuri de urgenţă în spital :

— măsuri fizice de hipotermie (plasare în baie cu apă rece, cu monitorizarea temperaturii rectale sau executarea de împachetări hipotermizante, pînă ce temperatura rectală scade sub 38°,3 ; trebuie reluate aceste măsuri în caz de recădere a febrei ; masajul tegumentelor poate ajuta disiparea căldurii ; fenotiazina i.m. — 0,5—1 mg/kg — poate fi utilă pentru reducerea tendinţei la frison) ;

— plasare într-o cameră rece, bine ventilată ;

— administrarea de lichide i.v., sub controlul PVC şi a debitului urinar, pentru combaterea şocului** ;

— administrarea de sînge proaspăt în caz de sîngerare, tratamentul CID (vezi cap. 4.2.2.2.) în caz de evidenţe clare de laborator în acest sens ;

— tratamentul insuficienţei renale acute (dializă precoce !).

Tratamentul hipertermiei maligne (vezi cap. 1.11.2)
Constă în :

• întreruperea intervenţiei chirurgicale ; bolnavului i se vor aplica, de urgenţă, măsuri fizice hipotermizante ;

• administrarea de oxigen (FiO_2 100%) şi $NaHCO_3$ intravenos pentru combaterea acidozei metabolice severe ;

• administrarea de lichide i.v., sub monitorizarea debitului urinar ; administrarea de furosemid i.v. pentru a reduce mioglobinemia şi hiperkaliemia ;

• tratament specific : administrarea de procainamidă 10 mg/kg în perfuzie endovenoasă controlată, în ritm de 0,5—1 mg/kg/min.

---

* Cu rezultate foarte bune în unele serii, chiar în formele severe corespunzătoare stadiilor 3 şi 4 !

** Trebuie evitat riscul atît al deshidratării, cît şi al supraîncărcării volemice !

Scanned with OKEN Scanner

4.2.10.2. COMA PRIN HIPOTERMIE ACCIDENTALĂ

Constituie, de asemenea, o urgență medicală, iar tratamentul trebuie să fie rapid !

Măsurile de tratament recomandate sînt :

— asigurarea căii aeriene, oxigenare adecvată ;

— monitorizarea presiunii gazelor sanguine* ;

— măsuri de expansiune volemică rapidă : administrarea de soluții mixte polielectrolitice și glucozate, Dextran, serumalbumină umană cu conținut redus de NaCl (sînt necesare pentru prevenirea infarctizărilor, ca și pentru a evita „șocul de reîncălzire" —„*rewarming shock*") ;

— monitorizarea ECG și a kaliemiei (risc de hiperkaliemie și aritmii cardiace severe !) ;

— administrarea endovenoasă de $NaHCO_3$, dacă $pH_{act} < 7{,}25$;

— încălzirea organelor centrale prin exsanguinotransfuzie sau dializă peritoneală cu lichide încălzite la 37°C (încălzirea miocardului este importantă ! în caz de fibrilație, defibrilarea electrică nu reușește pînă ce temperatura nu este readusă la normal !) ;

— profilaxia și tratamentul cu antibiotice al pneumoniei, cu risc crescut de a apare la acești bolnavi !

Măsurile de resuscitare trebuie să fie viguroase și tenace (la copil s-au raportat în literatură restabiliri miraculoase !).

4.2.10.3. COMA PRIN ELECTROCUȚIE

A. *Măsuri imediate de resuscitare* (la locul accidentului) :

— îndepărtarea cît mai rapidă a victimei de contactul cu curentul electric ;

— ventilație artificială ;

— masaj cardiac extern (după electrocuție prin curent de tensiune înaltă — fulger, de exemplu, — există oprire a cordului care răspunde la percuția presternală „manual blow" : victimele electrocuției prin curent de joasă tensiune necesită, însă, defibrilare !) ;

— transport urgent la spital ; în timpul transportului atenție la fracturile posibile, inclusiv ale coloanei vertebrale !

B. *În spital :*

— corectare rapidă a șocului (terapie volemică cu soluție Ringer-lactat și alcalinizare) sub monitorizarea PVC, debitului urinar**, hematocritului, osmolarității serice și presiunii gazelor sanguine ;

— în caz de persistență a mioglobinuriei după reluarea diurezei, administrare de diuretice (furosemid, manitol) ;

— îngrijirea plăgilor prin electrocuție (debridare, fasciotomie pentru a evita leziunile secundare ischemice, profilaxia gangrenei gazoase cu penicilină în doze mari, administrarea de ATPA, tratament topic cu sulfamide) ;

— tratamentul ECA ;

— tratamentul leziunilor viscerale ;

---

* Interpretarea valorilor necesită corecție la temperatura corporală *actuală !*

** Debitul urinar trebuie să depășească 50 ml/oră.

Scanned with OKEN Scanner

— tratamentul hemoragiilor secundare al nivelul țesuturilor devitalizate, în momentul eliminării lor ;
— tratamentul insuficienței renale acute.

4.2.11. TRATAMENTUL STĂRII DE RĂU EPILEPTIC (SRE)

4.2.11.1. STAREA DE RĂU TONICO-CLONIC GENERALIZAT (GM)

A. *Monitorizarea bolnavului.* Se urmăresc :
— glicemia ;
— PaO_2, $PaCO_2$, echilibrul acido-bazic, ionograma sanguină, ureea sanguină, osmolaritatea serică ;
— nivelele de anticonvulsivante, în caz că bolnavul primea anterior terapie anticonvulsivantă*.

B. *Măsuri terapeutice de urgență :*
— asigurarea căii aeriene (intubație, aspirația secrețiilor, administrare de O_2, minimalizarea riscului de aspirație !) ;
— protejarea de traumatisme ;
— administrarea de glucoză** i.v., inițial glucoză 25% 0,5—1 g (2—4 ml)/kg (la prematuri glucoză 10%, peste 3 ani glucoză 33 sau 50%) i.v. și apoi perfuzie endovenoasă de glucoză 10% în apă distilată, la care se adaugă electroliții indicați ;
— *tratament anticonvulsivant :*

I. *Diazepam :* 0,2—0,3 mg/kg/doză i.v. într-un interval de 3 min, ritm = 1 mg/min. Se poate repeta la 5—10 min, dacă convulsiile continuă. Doza totală maximă : copil mic — 10 mg ; adolescent — 30 mg. Efectul maxim se obține la 1—2 minute de la administrare, durata acțiunii : 20—30 min.

II. *Fenobarbital :* doza de încărcare i.v. este de 10—15 mg/kg și se administrează în perfuzie endovenoasă în ritm de 25—50 ng/min. În caz de lipsă de răspuns, se pot administra doze mai mari. Trebuie să fim pregătiți pentru ventilație asistată și susținerea presiunii arteriale (cu Dopamină). Se administrează „paliere" de cîte 10 mg/kg i.v. pînă ce se instalează coma barbiturică. Doza de întreținere este de 3—5 mg/kg/zi, i.m. sau p.o.

III. *Fenitoina :* doza de încărcare i.v. este de 15—20 mg/kg (soluția de perfuzat trebuie să aibă concentrația < 6—7 ng/ml, nu se depășește ritmul de 40 ng/min). Doza totală maximă este de 1 250 mg. Doza de întreținere este de 5—8 mg/kg/zi p.o. Efectele maxime ale dozei de încărcare se realizează în 15—20 minute, iar nivelele sanguine terapeutice sînt de 10—20 ng/ml.

IV. *Alte anticonvulsivante mai puțin întrebuințate : Lidocaina hidroclorică* (doză test 2 mg/kg i.v., în caz de răspuns favorabil se continuă cu perfuzie endovenoasă continuă, cu ritmul de 6 mg/kg/oră), paraldehidă, acid valproic ; dacă nu se reușește stoparea SRE este indicată *anestezia generală cu barbiturice cu durată scurtă de acțiune* (pentotal, thiopental) și curarizante (Pavulon i.v.) :

---

* Cea mai frecventă cauză este întreruperea intempestivă a medicației anticonvulsivante.

** Substrat energetic cerebral !

Scanned with OKEN Scanner

— concomitent cu terapia, se practică investigații pentru depistarea cauzei SRE (metabolice, ECA, tumori cerebrale ș.a.) și se practică terapia specifică (vezi capitolele respective).

4.2.11.2. STĂRILE DE ABSENȚĂ

Beneficiază de administrarea de diazepam i.v. sub controlul EEG, sau de administrarea de acid valproic sau Ethosuximid *per os.*

4.2.11.3. STĂRILE DE RĂU UNILATERAL

În sindromul Gastaut (HHE) tratamentul este similar cu al SRE tonico-clonic generalizat.

4.2.11.4. STĂRILE DE RĂU PARȚIALE COMPLEXE

SRE parțiale complexe (din epilepsia de lob temporal) beneficiază de administrarea de diazepam i.v. sau de utilizarea *per os* de doze eficiente de anticonvulsivante majore indicate (Carbamazepină, Fenitoină).

4.2.12. TRATAMENTUL COMEI PSIHOGENE („FUNCȚIONALE", „PSIHIATRICE")

4.2.12.1. ÎN CADRUL PSIHONEVROZELOR* (REACȚIE DE CONVERSIE, TIPUL DISOCIATIV)

Mijlocul terapeutic de bază este psihoterapia. Tranchilizantele au valoare limitată, doar pentru controlul anxietății.

4.2.12.2. ÎN CADRUL TULBURĂRILOR PERSONALITĂȚII

Personalitățile „demonstrative" (isterice) beneficiază de psihoterapie, programe psihoeducaționale și instituționalizare adecvată (institute corecționale cu bază terapeutică).

4.2.12.3. ÎN CADRUL PSIHOZELOR MAJORE

A. *În cazul copilului școlar cu psihoze schizoide*, atitudinea terapeutică este următoarea :

— spitalizare psihiatrică pe termen scurt, terapie de mediu, psihoterapie adecvată adresată copilului și familiei ;

— instituționalizare (instituții de cronici cu bază educațională și ergoterapeutică) ;

— medicație antipsihotică majoră, care își găsește utilizarea în special pentru controlul episoadelor de anxietate marcată sau de comportament agresiv.

B. *Stările confuzionale acute de la adolescent și schizofrenia* beneficiază de spitalizare psihiatrică, utilizarea antipsihoticelor majore (mai eficiente la adolescenți) și instituționalizare (instituții de cronici cu bază educațională și ergoterapică).

---

* Pentru referințe amănunțite trimitem la lucrări de specialitate (8, 17, 72, 74, 76, 87, 108).

5. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL ÎN STĂRILE COMATOASE LA COPIL

Evoluția și prognosticul stărilor comatoase ale copilului depinde de :

- severitatea leziunii neurologice ;
- prognosticul afecțiunii cauzale ;
- prezența sau absența complicațiilor cerebrale și/sau extracerebrale ;
- precocitatea și caracterul adecvat al măsurilor nespecifice de resuscitare și al terapiei etiologice.

În general, prognosticul comelor este sever :

- într-un studiu efectuat de Cullen și colab. (citat de 14) asupra 226 bolnavi comatoși într-un centru de terapie intensivă, procentajul deceselor a fost de 54%, iar dintre supraviețuitori numai 12% îndeplineau criteriile vindecării neurologice după un interval de 12 luni ;
- statisticile unor centre de neurochirurgie (46) arată că aproximativ 50% din bolnavii comatoși după un traumatism craniocerebral decedează, chiar în condițiile în care beneficiază de cel mai bun tratament.

5.1. CRITERII DE APRECIERE A EVOLUȚIEI ȘI GRADE DE EVOLUȚIE LA BOLNAVII COMATOȘI

Studii cooperative cuprinzînd centre de terapie intensivă de mare prestigiu din Europa și S.U.A. au încercat recent să definească criteriile de apreciere a evoluției la bolnavii comatoși (tabelul 64).

Tabelul 64

Evaluarea evoluției și prognosticului în stările comatoase
(scala Glasgow — Pittsburgh, 1978, după P. Safar, 19)

Apreciere semicantitativă a performanțelor cerebrale și globale

Categorii de performanță cerebrală* (CPC)	Categorii de performanță globală** (CPG)
1	2
1. CPC I = *Performanță cerebrală bună* : bolnav conștient, alert, capabil de muncă. Pot exista deficite neurologice sau psihice ușoare	CPG I = *Performanță globală bună* : bolnav sănătos, alert, normal psihic, capabil de viață normală (cerebral corespunde la CPC I)

Tabelul 64 (continuare)

1	2
2. CPC II = *Deficit cerebral moderat*: bolnav conştient, funcţii psihice suficiente pentru activităţile zilnice independente, capabil de muncă sau şcolarizare într-un mediu corespunzător (institut de reeducare)	CPG II = *Disabilitate globală moderată*: bolnav conştient, cu funcţii cerebrale corespunzînd la CPC 2, sau cu deficit moderat datorat disfuncţiei organelor extracerebrale sau ambelor. Execută activităţi zilnice independente, handicapat pentru educaţie normală sau muncă competitivă
3. CPC III = *Deficit cerebral sever*: bolnav conştient, dar dependent de alţiii pentru activităţile zilnice din cauza afectării funcţiilor cerebrale. Cuprinde un evantai larg de posibilităţi, de la bolnavi ambulatori pînă la paralizii severe sau demenţă	CPG III = *Disabilitate globală severă*: conştient; funcţiile cerebrale corespund la CPC 3 şi/sau cu deficite severe datorate disfuncţiei organelor extracerebrale
4. CPC IV = *Stare vegetativă*: orice grad de comă, fără prezenţa tuturor criteriilor de moarte cerebrală. Chiar dacă, aparent bolnavul este vigil, nu interacţionează cu mediul. Poate exista deschidere spontană a ochilor şi cicluri veghe/somn. Lipsa răspunsurilor cerebrale la stimulare.	CPG IV = *Stare vegetativă* identică CPC IV
5. CPC V! *Moarte cerebrală*: comă profundă, apnee, areflexie, silenţiu EEG (vezi pag. 241)	CPG V = *Moarte cerebrală* identică CPC V
6. CPC A = Bolnav sub efectul unui deprimant al SNC sau relaxant neuromuscular	

* Apreciate în raport strict de funcţiile cerebrale şi potenţial, ca şi cum toate sistemele de organe extracerebrale ar fi normale.
** Reflectă statusul funcţiilor cerebrale şi extracerebrale, evaluează performanţa globală *actuală* (în momentul practicării examenului).

De asemenea, se urmăreşte unificarea termenilor privind gradele de evoluţie ale bolnavilor comatoşi, aşa după cum reiese din tabelul 65.

Tabelul 65

Grade de evoluţie la bolnavii comatoşi (14). Definiţii

I. Vindecare completă: reciştigarea capacităţii de a desfăşura o viaţă normală, atît pe planul activităţii psihice, cît şi neuromotorii.
II. Deficit neurologic moderat: bolnavul reciştigă capacitatea de independenţă în activităţile cotidiene, dar există limitări (sechele) fizice şi/sau mentale în raport cu nivelul funcţional anterior stării comatoase.
III. Deficit neurologic sever: bolnavul îşi reciştigă unele funcţii cognitive, dar este dependent de un ajutor pentru a-şi desfăşura activităţile zilnice.
IV. Starea vegetativă: bolnavul îşi reciştigă starea de veghe, dar nu există semne ale reluării activităţii neuropsihice. De obicei există deficite neurologice severe asociate (aspect de decorticare). Creierul controlează în mod obişnuit, adecvat homeostaziile vitale („homeostaziile interne").
V. Absenţa vindecării: bolnavul rămîne comatos pînă în momentul decesului.

Scanned with OKEN Scanner

5.2. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL STĂRILOR COMATOASE ÎN RAPORT CU ETIOLOGIA

5.2.1. COMELE PRIN TRAUMATISME CRANIO-CEREBRALE

Evoluția și prognosticul stărilor comatoase în cadrul traumatismelor cranio-cerebrale este, în general, mai bună la copil și adolescent decît la adult (după Overgaard — 68% din bolnavii în vîrstă mai mică de 10 ani se vindecă și doar 30% din cei în vîrstă de peste 50 ani).

5.2.1.1. FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN COMELE PRIN TRAUMATISME CRANIO-CEREBRALE

Factorii care afectează prognosticul comelor traumatice la copil sînt :

- severitatea leziunilor traumatice cerebrale : în cazul unei stări comatoase cu o durată de peste 6 ore, asociată cu semne neurologice de leziune cerebrală, se înregistrează aproximativ 50% decese, majoritatea în primele ore sau zile după traumatism (după Carlsson, 96% din totalul deceselor în leziunile traumatice cerebrale severe se înregistrează în primele 48 de ore !, 46). Procentajul supraviețuirilor este grevat de prețul unor disabilități neurologice și sociale severe. În fine, un procentaj din bolnavii cu leziuni traumatice cerebrale severe nu-și reiau activitatea neuropsihică („stare vegetativă") ;
- durata stării comatoase : cu cît durata comei este mai lungă, cu atît prognosticul este mai prost ;
- existența semnelor neurooftalmologice severe (absența răspunsurilor pupilare, a răspunsurilor oculocefalice și/sau oculovestibulare la debut sau în evoluție) reprezintă semne de prognostic prost. Jennet și colab. (77) arată că 95% din bolnavii care decedează în primele 6 ore de la debutul comei traumatice aveau pupilele areactive la debut sau răspunsuri oculocefalice absente. În prezența unor pupile „fixe" la 24 de ore, 91% din bolnavi decedează și numai 4% prezintă o vindecare acceptabilă, după cum o demonstrează un studiu cooperativ pe 1 000 de cazuri (39) ;
- răspunsurile motorii la stimularea nociceptivă (posturile de decorticare sau de decerebrare, absența răspunsului la stimulii nociceptivi) constituie, de asemenea, semne de prognostic prost ;
- asocierea semnelor neurooftalmologice și a răspunsurilor motorii anormale semnifică un prognostic și mai defavorabil. Ea reflectă prezența leziunilor diencefalice și/sau de trunchi cerebral ; este puțin important pentru evoluție și prognostic dacă leziunea trunchiului cerebral este primară — posttraumatică — sau secundară hernierii transtentoriale și compresiunii ;
- demonstrarea la examenul tomodensitometric a unui hematom intracranian înrăutățește, de asemenea, prognosticul comelor cerebrale traumatice la copil*.

---

* Se apreciază că alte date paraclinice, interpretate *individual* (EEG, presiunea intracraniană, examenul radiologic) nu au valoare predictivă pentru evoluția și prognosticul stărilor comatoase posttraumatice (14).

Scanned with OKEN Scanner

5.2.2. COMELE PRIN INTOXICAȚII CU DEPRIMANTE ALE SNC

Mortalitatea generală este apreciată la cca 1%, dar procentajul crește la 5% la bolnavii aflați în stadiile III și IV de comă în momentul inițierii terapiei. Se apreciază că procentajul de letalitate este și mai mare în instituțiile medicale nespecializate sau care tratează un număr mic de cazuri.

5.2.2.1. FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN COMELE PRIN INTOXICAȚII CU DEPRIMANTE ALE SNC

Factorii de prognostic defavorabil sînt :

- vîrsta mică ;
- prezența unor complicații medicale ale comei medicamentoase (infecții sistemice sau bronhopulmonare, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică) ;
- durata stării comatoase.

Se consideră că prognosticul a fost ameliorat de tehnicile terapeutice de diureză alcalină (coma barbiturică), precum și de hemodializă sau hemoperfuzie pe cărbune activat (în intoxicații severe, și în special cu fenobarbital sau glutetimid, 14).

Prognosticul funcțional al cazurilor care-și recapătă conștiența este destul de bun : exceptînd situația unor complicații* bolnavii cu come durînd 5 zile sau mai mult n-au leziuni neurologice reziduale. În comele de durată mai lungă, complicațiile specifice sînt prezența escarelor de decubit și a neuropatiilor periferice datorate imobilizării prelungite.

5.2.3. COMELE PRIN ISCHEMIE/ANOXIE CEREBRALĂ DIFUZĂ CA URMARE A STOPULUI CARDIORESPIRATOR

Comele ca urmare a stopului cardiorespirator sînt frecvente în cazul resuscitării bolnavului în ambulatoriu (9) sau al resuscitării în spitalele generale de pediatrie (5) și mai rare în condițiile terapiei intensive.

Prognosticul acestor come este, în general, sever : mai puțin de 40% din bolnavi cu o stare comatoasă de pînă la 12 ore după stopul cardiorespirator au o recuperare funcțională adecvată ! (19). Circumstanțele de resuscitare sînt, în cele mai multe cazuri, de o asemenea manieră, încît rareori se cunoaște adecvat durata ischemiei/anoxiei cerebrale după stopul cardiorespirator *(oprirea circulației este definită ca durata din momentul instalării stopului cardiac și pînă în momentul inițierii resuscitării adecvate, a MCE).*

5.2.3.1. FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN COMELE PRIN ISCHEMIE/ANOXIE CEREBRALĂ DIFUZĂ CA URMARE A STOPULUI CARDIORESPIRATOR

Evoluția și prognosticul acestor come sînt în funcție de :

- durata ischemiei/anoxiei (a opririi circulației, vezi mai sus) ;
- durata comei postischemice (persistența peste 48 ore a comei profunde, în absența recurențelor stopului cardio-respirator sau a intoxica-

* Cel mai de temut este stopul cardiac produs în momentul intubației gastrice pentru spălătură sau al intubației traheale ! Bolnavul trebuie bine oxigenat și atropinizat pentru blocarea reacțiilor vagale înaintea acestor manevre.

ției cu sedative ale SNC semnifică un prognostic defavorabil : procentaj crescut de decese și „stări vegetative" (19) ;

- traseul EEG (un traseu EEG „lat" are o semnificație foarte defavorabilă) ;
- tipul răspunsului motor la stimulare nociceptivă (absența răspunsului motor sau un răspuns în flexie stereotip, lent, la 1 oră de la debutul comei este un semn de prognostic prost) ;
- prezența sau absența reflexelor cu localizare în trunchiul cerebral (absența lor la 6—12 ore de la debutul comei semnifică un prognostic defavorabil).

Studii mai recente demonstrează că evoluția și prognosticul se reflectă și în intensitatea perturbării FSC și a metabolismului oxidativ cerebral (14), ca și prin prezența modificărilor echilibrului acidobazic și a anomaliilor electrolitice în LCR (19).

5.2.4. COMELE DIN BOLILE CEREBROVASCULARE

5.2.4.1. COMELE DIN HEMORAGIILE INTRACRANIENE

Factorii de prognostic prost sînt :
— prezența comei și profunzimea ei ;
— prezența unor semne de deficit motor (paralizii) severe ;
— prezența semnului Babinski bilateral ;
— paralizia mișcărilor oculare conjugate ;
— absența reflexului pupilar la stimulare luminoasă ;
— prezența anomaliilor respiratorii și, în special a respirației periodice.

5.2.4.2. COMELE DIN INFARCTUL CEREBRAL ISCHEMIC (TROMBOTIC)

Decesul poate fi urmarea leziunilor primitive ale trunchiului cerebral (ocluzia ramurilor arterei bazilare) sau ca urmare a herniei trans-entoriale secundare edemului necrotic și edemului cerebral difuz al emisferului afectat (14).

Factorii de prognostic nefavorabil sînt :
— alterarea conștienței ;
— prezența hemiplegiei severe ;
— asocierea stării de rău convulsiv tonicoclonic unilateral (sindromul Gastaut, HH sau HHE — vezi pag. 161) ;
— paralizia mișcărilor conjugate a globilor oculari cu deplasarea privirii către membrul afectat ;
— prezența inegalității pupilare fixe sau alte semne de leziune mezencefalică.

Aceste semne se corelează cu infarctul emisferic masiv și/sau ECA masiv, posibil fatal.

Se consideră însă, în general, că prognosticul comei din infarctul cerebral ischemic este mai bun decît al aceleia din hemoragiile intracraniene (aserțiune care este în mod clar adecvată numai pentru hematoamele masive, demonstrate prin TCA, 14).

Scanned with OKEN Scanner

5.2.4.3. COMELE DIN HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ

Hemoragiile subarahnoidiene „spontane"* prezintă un risc vital mare pentru copil.

Nivelul de afectare al conștienței este un factor de importanță majoră în aprecierea evoluției ulterioare (la bolnavii comatoși, procentajul deceselor poate ajunge pînă la 90% ! 18).

Factorii de risc în evoluția hemoragiilor subarahnoidiene sînt (14) :

— prezența spasmelor vasculare cerebrale consecutive (demonstrate angiografic) ;

— prezența HTA severe ;

— substratul reprezentat de anevrisme vasculare cerebrale cu diametru $>$ 9 mm ;

— anevrismele sau malformațiile arteriovenoase cu localizare în teritoriul vertebral sau bazilar, sau prezența de multiple anomalii vasculare congenitale cerebrale ;

— prezența hemoragiilor subhialoidiene (care se corelează direct cu severitatea hemoragiei intracraniene și creșterea concomitentă a presiunii intracraniene).

5.2.5. COMELE DIN INFECȚIILE DIFUZE ALE SNC

Pentru meningitele acute bacteriene, prognosticul stării comatoase este dependent de :

— profunzimea alterării conștienței (bolnavii în stare de stupor profund sau comatoși au un procentaj de mortalitate $>$ 50%) ;

— virulența micoorganismului cauzal (septicemia meningococică, asociată sau nu cu meningită, CID și insuficiență suprarenaliană acută are un prognostic deosebit de sever) ;

— întîrzierea inițierii terapiei antibiotice eficiente ;

— prezența altor stări morbide debilitante ;

— prezența convulsiilor și a stării de rău convulsiv, prezența secreției inadecvate de hormon antidiuretic, a empiemului subdural consecutiv sau a hidrocefaliei interne obstructive (24) ;

— nivelele foarte scăzute ale glicorahiei (care constituie semn de prognostic defavorabil).

5.2.6. COMA DIN INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Se consideră, în general, că prognosticul comei hepatice în hepatita virală cu virus B este mai bun la copil decît la alte vîrste.

Evoluția și prognosticul comelor hepatice la copil depind de :

— cauza insuficienței hepatice (prognostic mai sever în hepatitele fulminante decît în comele recurente din ciroza hepatică) ;

— caracterul acut și severitatea insuficienței hepatice (în comele din hepatitele acute, prezența la PBH a unor leziuni de necroză hepatocelulară masivă este regula la cazurile care evoluează spre deces, în timp ce la supraviețuitori se găsesc modificări de mai mică întindere și severitate, 7) ;

* În sensul de hemoragie subarahnoidiană netraumatică.

Scanned with OKEN Scanner

— prezența sau absența disfuncției concomitente a altor organe și, în mod deosebit, a cointeresării renale ;

— prezența comei profunde și a semnelor neurologice atestînd suferința trunchiului cerebral.

În bolile hepatice cronice, factorii de prognostic prost sînt :

— prezența edemelor, ascitei și altor transsudate masive ;

— timpul de protrombină mult alungit ;

— alterarea concomitentă a funcției renale ;

— prezența anomaliilor hidroelectrolitice (hiponatremie, hiperkaliemie, hipokaliemie) sau acidobazice (alcaloză metabolică, acidoză metabolică).

5.2.7. COMELE METABOLICE (INCLUSIV PRIN ANOMALII CONGENITALE ALE METABOLISMULUI)

Factorii de prognostic defavorabil sînt :

— severitatea comei ;

— prezența semnelor de afectare a trunchiului cerebral și în special a semnelor neurooftalmologice (paralizii de nervi cranieni, anomalii pupilare, modificarea reflexelor oculocefalice și oculovestibulare) ;

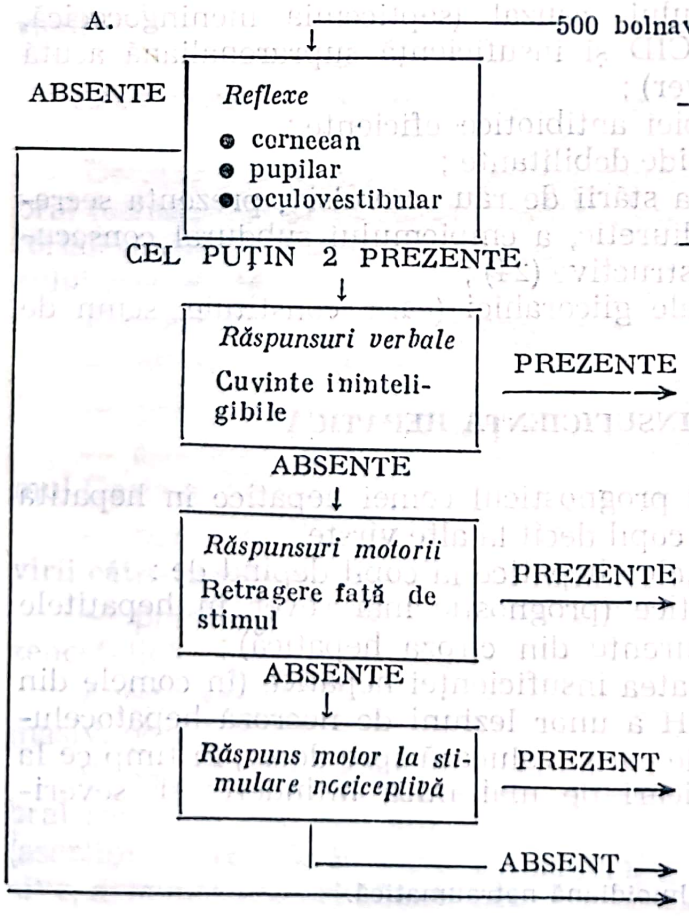
— cauza perturbării metabolice și evoluția bolii cauzale ;

— starea funcției motorii (prezența posturii de decerebrare, a semnului Babinski bilateral sau absența răspunsului motor la stimularea nociceptivă fiind factori de prognostic nefavorabil) ;

— durata comei (pînă în momentul reluării conștienței).

Levy și colab. au introdus diagrame utile pentru aprecierea rapidă a prognosticului în comele metabolice (fig. 38 A, B, C și D).

A.



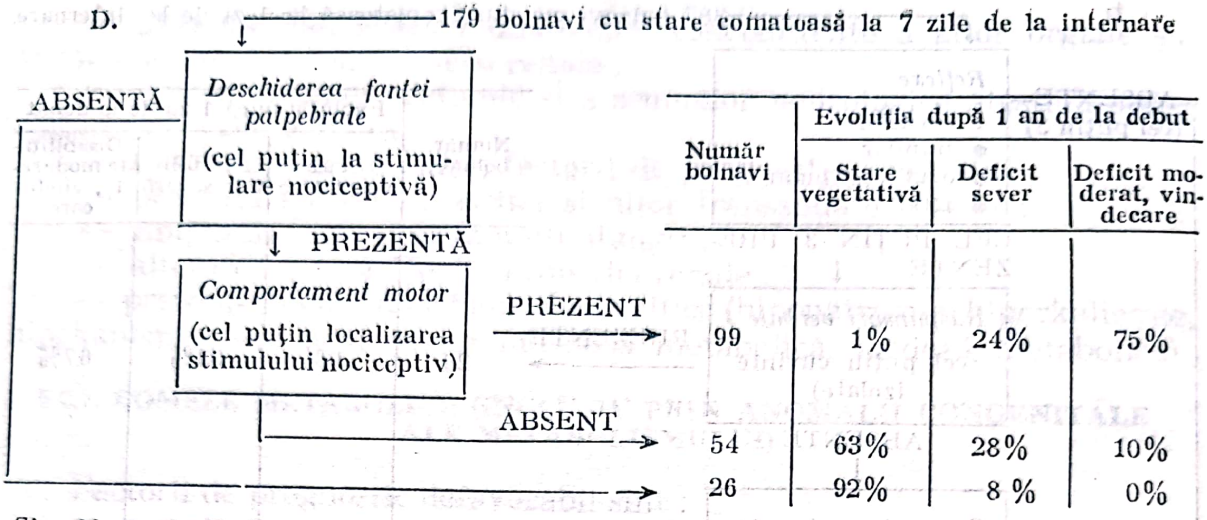
	Număr bolnavi	Evoluția după 1 an de la debut		
		Stare vegetativă	Disabilitate severă	Disabilitate moderată, vindecare
PREZENTE	56	46%	13%	41%
PREZENTE	106	58%	19%	23%
PREZENT	135	69%	14%	17%
ABSENT	83	80%	8%	12%
	120	97%	2%	1%

B. — 387 bolnavi cu stare comatoasă la 1 zi de la internare

		Număr bolnavi	Evoluția după 1 an de la debut		
			Stare vegetativă	Disabilitate severă	Disabilitate moderată, vindecare
ABSENTE (cel puțin 3)	*Reflexe*: • cornean • pupilar • oculovestibular • ROT				
CEL PUȚIN 3 PREZENTE ↓	*Răspunsuri verbale* (cel puțin cuvinte izolate)	PREZENTE → 24	0%	33%	67%
ABSENTE ↓	*Comportament motor* (cel puțin încercarea de îndepărtare de stimulul nociceptiv)	PREZENT → 136	42%	21%	37%
ABSENT ↓	Prezența cel puțin a unuia din următorii parametri: • reflex oculocefalic • reflex oculovestibular • mișcări oculare spontane • răspuns motor la stimulare	PREZENT → 104	76%	13%	11%
		ABSENT → 36	84%	11%	4%
		→ 87	98%	0%	2%

C. — 261 bolnavi cu stare comatoasă la 3 zile de la internare

		Număr bolnavi	Evoluția după 1 an de la debut		
			Stare vegetativă	Disabilitate severă	Disabilitate moderată, vindecare
AMBELE ABSENTE	*Reflex corneean* *Răspunsuri motorii*				
AMBELE PREZENTE ↓	*Răspunsuri verbale* (cel puțin cuvinte izolate)	PREZENTE → 68	0%	26%	74%
↓ ABSENTE	*Comportament motor* (cel puțin încercarea de îndepărtare de stimulul nociceptiv)	PREZENT → 75	40%	27%	33%
		ABSENTE → 62	76%	16%	6%
		→ 56	96%	4%	0%



	Număr bolnavi	Evoluţia după 1 an de la debut		
		Stare vegetativă	Deficit sever	Deficit moderat, vindecare
PREZENT	99	1%	24%	75%
ABSENT	54	63%	28%	10%
	26	92%	8 %	0%

Fig. 38 — A, B, C şi D — Diagramele reprezintă evoluţia după 1 an de la debut a 500 bolnavi cu comă netraumatică care au beneficiat de terapie optimală. Estimarea neurologică iniţială s-a făcut la 1 lună de la debutul comei. (după Levy şi colab., 83).

5.3. PROGNOSTICUL ÎN „STAREA VEGETATIVĂ"

Starea vegetativă, urmînd comelor prelungite şi severe, are ca substrat anatomo-patologic prezenţa de leziuni extensive ale emsiferelor, însă formaţiunile trunchiului cerebral sînt intacte ! (vezi şi cap. 6.2).

Pentru practician este importantă cunoaşterea semnelor care — în cazul unei stări comatoase severe, indiferent de etiologie — au valoare predictivă pentru apariţia unei „stări vegetative". Din păcate, nu există semne foarte sigure de identificare a unei viitoare stări vegetative din primele zile ale stării comatoase, cel puţin la nivelul cunoştinţelor actuale.

Aspectul tabloului neurologic după prima săptămînă de stare comatoasă are mai mare valoare prognostică. Majoritatea autorilor sînt de acord că persistenţa alterării de conştienţă, cu aspect de decorticare, dar cu prezervarea funcţiilor neurologice integrate în trunchiul cerebral după minimum 2 săptămîni de la debutul stării comatoase (chiar o lună de zile după unii cercetători !, (41)) implică un mare risc de permanentizare a „stării vegetative" (14).

6. MOARTEA CEREBRALĂ

Progresele realizate în domeniul terapiei intensive au făcut ca definițiile clinice, anterior acceptate, ale decesului să devină inadecvate.

Evidențe clinice tot mai abundente demonstrează că afecțiunile cerebrale severe pot distruge complet și ireversibil funcțiile specifice acestui organ, chiar dacă restul organismului este menținut în viață ; rezultatul a fost transferul de importanță în definirea decesului asupra încetării funcțiilor vitale ale creierului.

6.1. DEFINIȚIA MORȚII CEREBRALE

Moartea cerebrală (în terminologia de limbă engleză : *„brain death“*) se realizează cînd leziunile cerebrale sînt atît de extinse și ireversibile, încît creierul nu mai are potențial de recuperare și nu mai poate menține nici homeostaziile vitale ale organismului (funcțiile normale respiratorii și cardiovasculare, termoreglarea ș.a.). Deși mijloacele moderne ale terapiei intensive pot prezerva viața organelor extracerebrale, în cazul morții cerebrale, în ciuda îngrijirii cele mai adecvate, după cîteva zile mai rar după cîteva săptămîni, survine insuficiența circulației sistemice și activitatea cardiacă încetează. Faptul că moartea cerebrală s-a produs anterior stopului cardiac final este atestată de examenul anatomo-patologic care arată autoliza creierului („creierul de respirator“).

6.2. DEFINIȚIA „STĂRII VEGETATIVE“*

„Starea vegetativă“, denumită uneori și „decesul emisferelor cerebrale“, în limba engleză *„cerebral death“* apare cînd leziunea cerebrală este permanentă și suficient de severă încît să nu mai permită desfășurarea activității neuropsihice și a vieții de relație (să nu

* Korein (citat de 14) definește „moartea emisferelor cerebrale“ ca „distrucția ireversibilă a ambelor emisfere cerebrale, cu păstrarea intactă a trunchiului cerebral și cerebelului“ și o diferențiază de „distrugerea conținutului neuronal al cutiei craniene“, incluzînd trunchiul cerebral și cerebelul. Termenul „brain death“, în limba engleză, este ambiguu, totuși.

Scanned with OKEN Scanner

mai poată menține „homeostaziile externe" ale organismului*), chiar dacă encefalul continuă să controleze adecvat homeostazia internă („vegetativă").

Anatomo-patologic, în „starea vegetativă" leziunile sînt adesea limitate la emisferele cerebrale, uneori incluzînd și leziuni focale în trunchiul cerebral.

Diagnosticul diferențial între „moartea cerebrală" și „starea vegetativă" este important din punct de vedere medical din 3 considerente :

- existența programelor de transplanturi de organe (diagnosticul precoce de „moarte cerebrală" permite salvarea organelor extracerebrale, înainte de încetarea circulației sistemice) ;
- întreținerea funcțiilor vitale ale bolnavului cu moarte cerebrală, cu tehnicile moderne de terapie intensivă constituie un efort tehnic și financiar considerabil pentru colectivitate și o sursă de stress emoțional pentru echipele medicale și pentru familie ;
- se poate ridica și aspectul mai bunei „gospodăriri" a facilităților de terapie intensivă, în folosul altor bolnavi care au mai multe șanse de recuperare.

Din considerente etice și medico-legale, criteriile morții cerebrale trebuie să fie însă foarte clare !

6.3. CRITERIILE DE DIAGNOSTIC AL „MORȚII CEREBRALE"

Pe plan mondial, Mollaret și Goulon au tentat prima oară conceptia unor criterii de diagnostic al morții cerebrale. În prezent, cele mai acceptate criterii sînt acelea revizuite de Comitetul special de la Facultatea de medicină Harvard („Ad Hoc Committee of the Harward Medical School"), deși există numeroase alte propuneri de criterii (Criteriile Minnesota din 1971 ; Criteriile suedeze din 1972 ; Criteriile britanice din 1976 ; Criteriile colaborative din S.U.A., 1977 ; Criteriile New York Hospital din 1980).

Diagnosticul de moarte cerebrală se bazează pe două elemente majore și indispensabile :

1. Leziunea cerebrală trebuie să fie de natură structurală (de ex. hemoragie sau infarct cerebral, traumatism, neoplasm cerebral, abces cerebral ș.a.) sau de o suferință metabolică prelungită (hipoxie)**.

2. Structurile vitale ale creierului, necesare pentru menținerea conștienței și supraviețuirii vegetative independente ale bolnavului, trebuie să fie afectate dincolo de posibilitățile de recuperare. De aceea, semnele de întrerupere a funcțiilor cerebrale trebuie să persiste cel puțin 6—12 ore (deși durata de timp este încă discutată pe plan mondial, fiind propuse intervale între 1 și 24 ore). De asemenea, și în acest caz criteriile clinice

---

* Deși în stare de veghe aparentă, bolnavul nu dă semne de conștiență referitoare la propria persoană și este incapabil de a răspunde comportamental în formă adecvată la mediu.

** Prima condiție ține de faptul că pe plan mondial „coma de origine necunoscută" este cel mai adesea de origine toxică, cu substanțe deprimante ale SNC („coma cu siderare vegetativă").

Scanned with OKEN Scanner

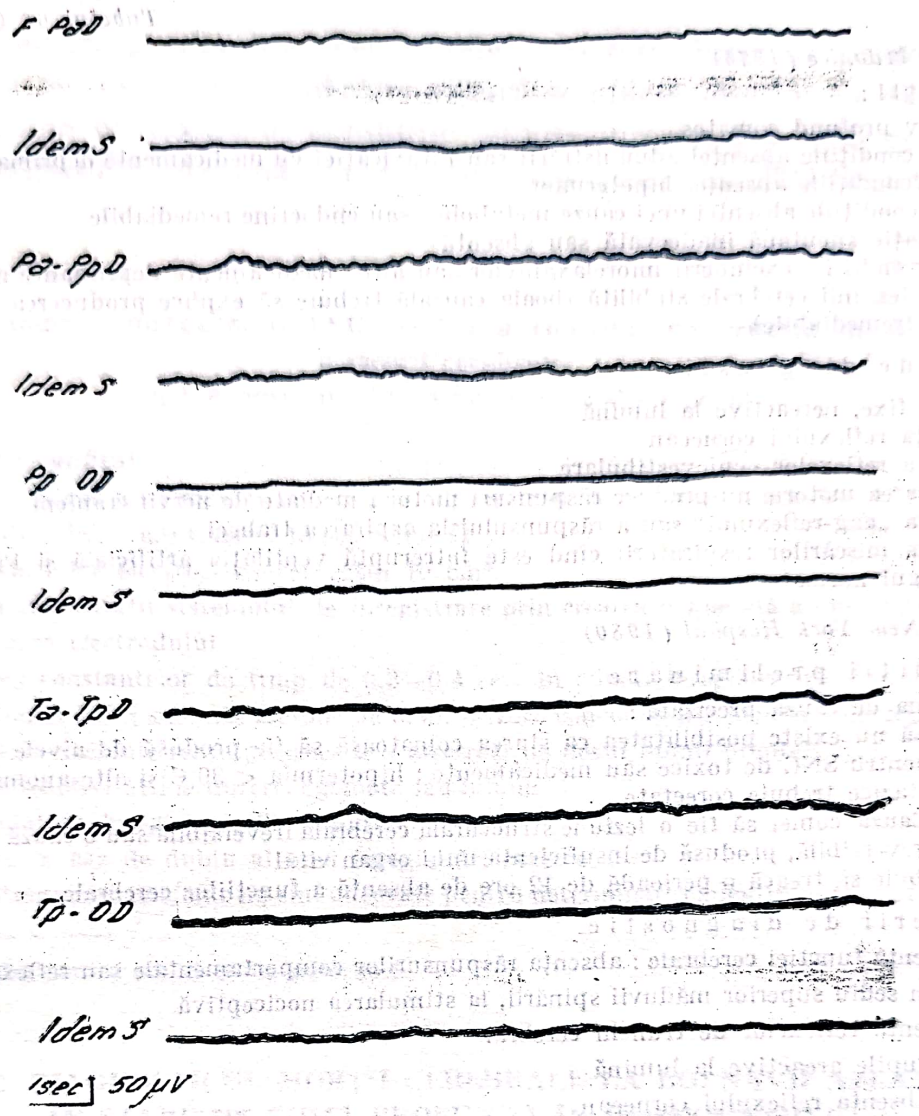


Fig. 39 — Moarte cerebrală. Copil în vîrstă de 10 ani. Trasee EEG plate (izoelectrice).

trebuie completate cu rezultatele unor teste paraclinice, obișnuit prin demonstrarea unui traseu EEG izoelectric („silențiu electric cerebral") (fig. 39).

Înfățișăm în tabelul 66 unele criterii utilizate pentru definirea morții cerebrale.

Tabelul 66

Criterii utilizate pentru definirea morții cerebrale
(selectiv)

Criteriile Harvard (1968)

1. Comă profundă
2. Apnee
3. Absența reflexelor de trunchi cerebral
4. Absența reflexelor spinale
5. EEG izoelectrică
6. Persistența acestei stări cel puțin 24 de ore
7. Absența — în cadrul factorilor etiologici ai comei — a intoxicației medicamentoase cu sedative ale SNC sau a hipotermiei

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 66 (continuare).

Criteriile britanice (1976)

Condiţii:

1. Bolnav profund comatos
   a) În condiţiile absenţei administrării sau intoxicaţiei cu medicamente deprimante ale SNC
   b) În condiţiile absenţei hipotermiei
   c) În condiţiile absenţei unei cauze metabolice sau endocrine remediabile
2. Ventilaţie spontană inadecvată sau absentă
   a) În condiţiile excluderii miorelaxantelor sau altor medicamente deprimante ale SNC
3. Cauza leziunii cerebrale stabilită (boala cauzală trebuie să explice producerea unei leziuni cerebrale iremediabile)

Teste de diagnostic:

1. Pupile fixe, nereactive la lumină
2. Absenţa reflexului cornean
3. Absenţa reflexelor oculovestibulare
4. Stimularea motorie nu produce răspunsuri motorii mediate de nervii cranieni
5. Absenţa „gag-reflexului" sau a răspunsului la aspirarea traheei
6. Absenţa mişcărilor respiratorii cînd este întreruptă ventilaţia artificială şi $PaCO_2$ creşte peste pragul normal

Criteriile New York Hospital (1980)

A. Condiţii preliminare

1. Coma de cauză precizată:
   a) Să nu existe posibilitatea ca starea comatoasă să fie produsă de nivele deprimante pentru SNC de toxice sau medicamente; hipotermia < 30°C şi alte anomalii homeostazice trebuie corectate.
   b) Cauza comei să fie o leziune structurală cerebrală ireversibilă sau o cauză metabolică ireversibilă, produsă de insuficienţa unui organ vital
2. Trebuie să treacă o perioadă de 12 ore de absenţă a funcţiilor cerebrale.

B. Criterii de diagnostic

1. Absenţa funcţiei cerebrale: absenţa răspunsurilor comportamentale sau reflexe integrate la un sediu superior măduvii spinării, la stimularea nociceptivă
2. Absenţa reflexelor de trunchi cerebral
   a) Pupile areactive la lumină
   b) Absenţa reflexului cornean
   c) Absenţa răspunsurilor oculo-vestibulare la stimularea calorică
   d) Absenţa respiraţiei spontane în cursul unei apnei de 10 min. (în condiţiile administrării intratraheale de O_2 — 6 l/min şi pentru Pa CO_2 > 60 mmHg)
   e) Circulaţia poate fi intactă!
   f) Reflexe spinale pure pot fi păstrate.

C. Examene paraclinice de confirmare

1. Înregistrare EEG timp de 30 min. arătînd absenţa activităţii cerebrale bioelectrice
2. Absenţa răspunsurilor evocate la stimulare auditivă sau a răspunsurilor somatice evocate cu latenţă scurtă după stimularea nervului median
3. Absenţa circulaţiei cerebrale demonstrată angiografic sau scintigrafic.

6.3.1. CONDIŢIILE ÎNREGISTRĂRII EEG PENTRU A AFIRMA MOARTEA CEREBRALĂ

Şi pentru EEG, principala metodă paraclinică de confirmare a morţii cerebrale, s-au introdus în ultimul timp criterii stricte de definire a silenţiului electric cerebral. Aceste criterii au pornit de la constatarea că, în intoxicaţiile cu substanţe deprimante ale SNC, pierderea totală a func-

ţiilor emisferice şi silenţiul electrocerebral au fost observate pe perioade de pînă la 50 de ore, cu vindecare clinică completă ulterior ! (14).

Înfăţişăm în tabelul 67 condiţiile impuse înregistrării EEG pentru a susţine diagnosticul de moarte cerebrală după American EEG Society (14).

Tabelul 67

Condiţiile impuse înregistrării EEG pentru a constitui un criteriu de diagnostic a morţii cerebrale

(după ,American EEG Society, reproduse de 14)

1. Tehnician calificat
2. Cel puţin 8 electrozi plasaţi pe scalp şi un electrod de referinţă auricular
3. Rezistenţele între electrozi $<10\,000>100\ \Omega$
4. Distanţele între electrozi de cel puţin 10 cm*
5. Testarea integrităţii sistemului de înregistrare prin crearea deliberată a unui artefact prin manipularea electrodului
6. Utilizarea constantelor de timp de 0,3—0,4 sec. în cursul înregistrării
7. Înregistrarea EEG sau alte metode de monitorizare concomitente pentru a detecta răspunsurile extracerebrale (ex. : plasarea a 2 electrozi pe dosul mîinii drepte)
8. Testarea reactivităţii la durere, zgomote sau lumină
9. Timp total de înregistrare 30 minute
10. Repetare în caz de dubiu al unei înregistrări corecte

N.B. EEG transmise telefonic nu sînt adecvate pentru determinarea silenţiului electric cerebral !

* Valabil pentru adulţi (Nota autorilor).

6.3.2. DIAGNOSTICUL MORŢII CEREBRALE LA BOLNAVII AFLAŢI ÎN STARE DE COMĂ PROFUNDĂ ÎN INTOXICAŢIILE CU DEPRIMANTE ALE SNC

Criteriile de diagnostic nu sînt precis delimitate, în prezent pentru această situaţie, dar există următoarele evidenţe preliminare :

- este necesar un interval de silenţiu electric cerebral prelungit peste 72 de ore ;
- înregistrarea potenţialelor evocate cu latenţă scurtă după stimulare somato-senzitivă ar putea juca rolul unui criteriu diagnostic ;
- în cazurile de dubiu, absenţa circulaţiei cerebrale demonstrate angiografic sau scintigrafic (scintigrafie cu ^{99m} Tc, tehnica „bolus"-ului) poate de asemenea, constitui un criteriu util de diagnostic.

6.3.3. ERORILE ÎN DIAGNOSTICUL MORŢII CEREBRALE

Tabelul 68 înfăţişează erorile posibile în diagnosticul morţii cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 8

Erori posibile în diagnosticul morții cerebrale
(după Posner și Plum, 14)

Criteriul apreciat eronat	Sursa posibilă a erorii
1. Pupile areactive	Medicamente anticolinergice Blocante neuromusculare Boli preexistente care afectează motilitatea pupilară
2. Absența reflexului oculovestibular	Agenți otctoxici Medicamente care deprimă răspunsurile vestibulare : sedative, anticolinergice, anticonvulsivante, antidepresoare triciclice Boli preexistente ale aparatului vestibular sau mușchilor oculari
3. Absența respirației spontane	Apnee posthiperventilație Blocante neuromusculare
4. Absența activității motorii	Blocante neuromusculare Paraliziile periferice și ale mușchilor inervați de nervii cranieni, cu păstrarca conștienței (sinonim „locked-in state") Sedative
5. Înregistrare EEG izoelectrică	Intoxicația cu deprimante ale SNC Anoxie Hipotermie Traumatisme cerebrale (?) Encefalite (?)

BIBLIOGRAFIE

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE DE BAZĂ

1. ARENA J. M. — „Poisoning", ediția a 4-a, Charles C. Thomas Publishers, Springfield, 1978.
2. ARSENI C. (sub red.) — „Tratat de Neurologie", vol. III, partea I ; vol. III partea a II-a (p. 13—939 și — respectiv p. 945—1 108), Editura Medicală, București, 1981 ; vol. V (p. 253—580 și 676—794), Ed. Medicală, București, 1979.
3. ARSENI C., POPOVICIU L. (sub red.) — „Epilepsiile", Ed. științifică și enciclopedică, București, 1984.
4. BARKIN R. M., ROSEN P. — „Emergency Pediatrics", C. V. Mosby Co., St. Louis-Toronto, 1984.
5. BLACK J. A. (sub red.) — „Paediatric Emergencies" Butterworths Co., London-Boston-Sidney-Wellington-Durban-Toronto, 1979.
6. BROOK C.G.D. — „Practical Paediatric Endocrinology", Academic Press, London, 1978.
7. ISSELBACHER K. J., ADAMS R. D., BRAUNWALD E., PETERSDORF R. G., WILSON J. D. (sub red.) — „Harrison's Principles of Internal Medicine", ed. a 9-a, Mc Graw Hill International Book Co., International Student Edition, Tokio, 1980.
8. KEMPE H., SILVER H., O'BRIEN D. — „Current Pediatric Diagnosis and Treatment", ed. a 6-a, Lange Medical Publ., Los Altos, 1980.
9. LEVIN D., MORRIS F. C., MOORE F. — „A practical guide to pediatric intensive care", C. V. Mosby Co., St. Louis-Toronto-London, 1979.
10. MILCU ST. M. (sub red.) — „Endocrinologie clinică", Ed. Medicală, București, 1967.
11. MOGOȘ GH. — „Intoxicațiile acute. Diagnostic. Tratament", Ed. Medicală, București, 1981.
12. MOGOȘ GH. — „Urgențe în medicina internă", Ed. didactică și pedagogică, București, 1983.
13. MOWAT A. P. — „Liver disorders in childhood", Butterworths Co., London-Boston, 1979.
14. PLUM F., POSNER J. B. — „The Diagnosis of Stupor and Coma", ed. a 3-a, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1980 (seria „Contemporany Neurology Series").
15. POPESCU VAL., ARION C., DRAGOMIR D., STAMATE M. — „Curs de Pediatrie. Neurologie pediatrică", Litografia I.M.F., București, 1981.
16. POPESCU VAL. (sub red.) — „Tratat de Pediatrie" vol. III, cap. *3* : „Boli de metabolism", p. 511—888 ; cap. *4* : „Intoxicațiile acute", p. 889—958 ; cap. *5* : „Stările comatoase", p. 959—1 010, Ed. Medicală, București, 1985.
17. PREDESCU V. (sub red.) — „Psihiatrie", Ed. Medicală, București, 1976.
18. ROSE P. C. (sub red.) : „Paediatric Neurology", Blackwell Sci. Publ., Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1979.
19. SAFAR P. — „Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation", Asmund S. Laerdal, Stavanger, 1981.
20. SCHWARTZ G. R., SAFAR P., STONE J. H. și colab. — „Principles and Practice of Emergency Medicine", W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1978.

Scanned with OKEN Scanner

46. CARLSSON C. A., ESSEN C. VON, LOFGREN J. — „Factors affecting the clinical course of patients with severe head injuries", partea I : „Influence of biological factors", partea a 2-a : „Significance of post-traumatic coma", *J. Neurosurg.*, 29 : 242—251, 1968.
47. CHAMPION H. R., CAPLAN Y. H., BAKER S. P. și colab. — „Alcohol intoxication and serum osmolarity", *Lancet*, I : 1 402—1 404, 1975.
48. CH'IEN L. T., GOEHM R. M., ROBINSON H. și colab. — „Characteristic early electroencephalographic changes in herpes simplex encephalitis : clinical and virologic studies", *Arch. Neurol.*, 34 : 361—364, 1977.
49. COSTRINI A. M., PITT H. A., BUSTAFSON A. B. și colab. — „Cardiovascular and metabolic manifestations of heat stroke and severe heat exhaustion", *Am. J. Med.*, 66 : 296—302, 1979.
50. DANKS D. M. — „Plan of management for newborn babies in whom metabolic disease is anticipated or suspected", *Clinics in Perinatology*, 3 : 251, 1976.
51. DAROFF R. B., DELLER J. J. jr., KASTL A. J. jr. și colab. — „Cerebral malaria", *J.A.M.A.*, 202 : 679—682, 1967.
52. DAVIS F., SCHAUF C. L. — „Neurologic manifestations of calcium imbalance", în „Handbook of Clinical Neurology" (sub red. P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans), vol. 28, Elsevier Publishers North-Holland, New York, 1976, pp. 527—543.
53. DE VIVO D. C., KEATING J. P., HAYMOND M. W. — „Acute encephalopathy with fatty infiltration of the viscera", *Pediat. Clin. N. Amer.*, 23 : 527, 1976.
54. DE VIVO D. C. — „Reye syndrome : a metabolic response to an acute mitochondrial insult ?" *Neurology*, 28 : 105—107, 1978.
55. DIEMEN N. H. — „Glial and neuronal changes in experimental hepatic encephalopathy. A quantitative morphological investigation", *Acta Neurol. Scand.* (suppl. 71), 58 : 144, 1978.
56. DODGE P. R., SWARTZ M. N. — „Bacterial meningitis II. Special neurologic problems, postmeningitic complications and clinicopathological correlations", *N. Engl. J. Med.*, 272 : 954—960, 1965.
57. DOLIN R., REICHMAN R. C., MAZUR M. H. și colab. — „Herpes zoster — varicella infections in immunosuppressed patients", *Ann. Intern. Med.*, 89 : 375—388, 1978.
58. DRAGOMIR D., ARION C., POPESCU VAL. — „Insuficiența respiratorie acută", *Pediatria*, XXIX, 4 : 289, 1980.
59. DREYFUS P. M., GELL S. E. — „Vitamin and nutritional deficiencies" în : Basic Neurochemistry" (sub red. G. J. Siegel, R. W. Albers, R. Katzman), cap. 29, ed. a 2-a, Little-Brown Co., Boston, 1976, p. 605—626.
60. DUCK S. C., WELDON V. V., PAGLIARA A. S. și colab. — „Cerebral edema complicating therapy for diabetic Ketoacidosis", *Diabetes*, 25 : 111—115, 1976.
61. DURBIN L. G. jr., ROSENBERG H. — „A laboratory animal model for malignant hyperpyrexia", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 210 : 70—74, 1979.
62. ELLIAN M. — „Herpes simplex encephalitis : prognosis and long-term follow-up", *Arch. Neurol.*, 32 : 39—43, 1975.
63. ELLISON P. H., HANSON P. A. — „Herpes simplex : a possible cause of brain-stem encephalitis", *Pediatrics*, 59 : 240—243, 1977.
64. ELLISON P. H., LARGEN J. A. — „Iatrogenic complications of Reye syndrome — hypotension, hyperosmolarity and renal insult", *Ann. Neurol.*, 6 : 179, 1979.
65. FINKELSTEIN S., CARONA J. J. — „Outcome of coma following cardiac arrest", *Neurology*, 27 : 367—368, 1977.
66. FEIGIN R., DODGE P. — „Bacterial meningitis : newer concepts of pathology and neurologic sequelae", *Pediat. Clin. N. Amer.*, 23 : 3, 1976.
67. FISCHER J. E., BALDESSARINI R. J. — „Pathogenesis and therapy of hepatic coma", în : „Progress in Liver Disease", sub red. F. Schaeffner și Hans Popper, vol. 5, Grune and Smith, New York, 1976.
68. GABILAN J. C. — „Hypoglicémie", cap. 39, în G. Huault (sub red.) „Pédiatrie d'urgence", Flamm. Méd. Sci., Paris, 1977, p. 199.
69. GELENBERG A. J. — „The catatonic syndrome", *Lancet*, 1 : 1 339—1 341, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

97. POPESCU VALERIU, ARION C., DRAGOMIR D. și colab. — „Insuficiența hepatică acută", cap. 17, în : „Curs de Pediatrie. Patologia ficatului și căilor biliare la copil", Litografia I.M.F., București, 1983, p. 395—410.
98. POPESCU VALERIU, DRAGOMIR D., ARION C. — „Edemul cerebral acut la copil", *Pediatria*, XXXII, 3 : 193—205, 1983.
99. PRIOR P. — „Brain death", *Lancet*, 1 : 1 142, 1981.
100. PULSINELLY W. A., DUFFY T. E. — „Local cerebral metabolism during controlled hypoxemia in rats", *Science*, 204 : 626—629, 1979.
101. RASKIN N. H., FISHMAN R. A. — „Neurologic disorders in renal failure", *N. Engl. J. Med.*, 294 : 143—148 și 204—210, 1976.
102. REULER J. B. — „Hypothermia : pathophysiology, clinical settings and management", *Ann. Intern. Med.*, 89 : 519—527, 1978.
103. ROOT A. W., HARRISON H. E. — „Medical progress. Recent advances in calcium metabolism", partea I. Mechanisms of calcium homeostasis, partea a II-a : Disorders of calcium homeostasis, *J. Pediatr.*, 88 : 1 și 88 : 177, 1976.
104. ROTTENBERG D. A., HURWITZ B. J., POSNER J. B. — „The effect of oral glycerol on intraventricular pressure in man", *Neurology*, 27 : 600—608, 1977.
105. SCHAUMBURG H. H., POWERS J. M., RAINE C. S. și colab. — „Adrenoleukodistrophy : a clinical and pathological study of 17 cases", *Arch. Neurol.*, 32 : 577—591, 1975.
106. SCHNECK S. A. — „Methyl alcohol" în : „Handbook of Neurology", vol. 36 „Intoxication of the Nervous System", sub red. P. J. Vinken, G. W. Bruyn, M. M. Cohen și colab., Elsevier North-Holland, New York, 1979, p. 351—360.
107. SERVICE F. J., DALE A. J. D., ELVEBACK L. R. și colab. — „Insulinoma : clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases", *Mayo Clin. Proc.*, 51 : 417—429, 1976.
108. SLATER E. — «Diagnosis of „hysteria"», *Br. Med. J.*, 1 : 1 395—1 399, 1965.
109. SOKOLOFF L. — „Action of thyroid hormones and cerebral development", *Am. J. Dis. Child.*, 114 : 498—506, 1967.
110. TRAUNER D. A., BROWN F., GANZ E. și colab. — „Treatment of elevated intracranial pressure in Reye syndrome", *Ann. Neurol.*, 4 : 275—278, 1978.
111. WALKER A. E. — „An appraisal of the chriteria of cerebral death. A summary statement. A collaborative study", *J.A.M.A.*, 237 : 982—986, 1977.
112. WARE A. J., D'AGOSTINO A. N., COMBES B. — „Cerebral edema : a major complication of massive hepatic necrosis", *Gastroenterology*, 61 : 877—884, 1971.
113. WEINER W. J., KLAWANS H. L. — „Vitamina B_6" în „Handbook of Clinical Neurology", vol. 28 : „Metabolic and Deficiency Diseases of the Nervous System", sub red. P. J. Winken, G. W. Bruyn, partea a 2-a, cap. 5, Elsevier North-Holland, New York, 1976, p. 105—138.
114. WEINER J. S., KHOGALI M. — „Heatstroke", *Lancet*, 1 : 1 135, 1979.
115. WHITLEY R. J., SOONG S. J., DOLIN R. și colab. — „Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. The Collaborative Study Group", *N. Engl. J. Med.*, 297 : 289—294, 1977.
116. WILLIAMS C. P. S., SWANSON A. G., CHAPMAN J. T. — „Brain swelling with acute purulent meningitis", *Pediatrics*, 34 : 220—227, 1964.
117. * * * — Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom — „Diagnosis of brain death", *Lancet*, 2 : 1 069—1 070, 1976.

Scanned with OKEN Scanner